

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jardiance 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Jardiance 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jardiance 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää 10 mg empagliflotsiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää laktoosimonohydraattia, joka vastaa 154,3 mg vedetöntä laktoosia.

Jardiance 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää 25 mg empagliflotsiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää laktoosimonohydraattia, joka vastaa 107,4 mg vedetöntä laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Jardiance 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pyöreä, vaaleankeltainen, kaksoiskupera, viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä "S10" ja toisella puolella Boehringer Ingelheimin logo (tabletin halkaisija: 9,1 mm).

Jardiance 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Soikea, vaaleankeltainen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä "S25" ja toisella puolella Boehringer Ingelheimin logo (tabletin pituus: 11,1 mm, tabletin leveys: 5,6 mm).

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Jardiance on tarkoitettu tyyppin 2 diabeteksen hoitoon aikuispotilaille, joilla sairaus ei ole riittävässä hoitotasapainossa, seuraavasti:

Liikunnan ja ruokavaliohoidon ohella

- monoterapiana, kun metformiinia ei sietokyvyttömyyden takia pidetä sopivana vaihtoehtona
- muiden diabeteksen hoitoon tarkoitettujen lääkevalmisteiden lisänä

Tutkimustulokset eri yhdistelmähoidoista, vaikutuksista glukoositasapainoon ja sydän- ja verisuonitapahtumiin sekä tutkimuspopulaatioista on luettavissa kohdissa 4.4, 4.5 ja 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun aloitusannos empagliflotsiinia on 10 mg kerran vuorokaudessa monoterapiana ja yhdistelmähoitossa muiden diabeteksen hoitoon tarkoitettujen lääkevalmisteiden kanssa. Annos voidaan nostaa 25 mg:aan kerran vuorokaudessa potilaille, jotka sietävät empagliflotsiinia 10 mg kerran vuorokaudessa ja joiden eGFR on ≥ 60 ml/min/1,73 m² ja jotka tarvitsevat parempaa glukoositasapainoa. Enimmäisannos on 25 mg vuorokaudessa (ks. alla ja kohta 4.4).

Kun empagliflotsiinia käytetään yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, voidaan harkita sulfonyyliurean tai insuliinin annoksen pienentämistä hypoglykemian riskin pienentämiseksi (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikutusmekanismin johdosta empagliflotsiinin glukoositasapainoa parantava teho riippuu munuaisten toiminnasta. Annoksen muuttamista ei tarvita potilaille, joiden eGFR on ≥ 60 ml/min/1,73 m² tai CrCl ≥ 60 ml/min.

Empagliflotsiinihoitoa ei saa aloittaa, jos potilaan eGFR on < 60 ml/min/1,73 m² tai CrCl on < 60 ml/min. Jos potilas sietää empagliflotsiinihoidon ja eGFR pienenee pitkäksi aikaa alle arvon 60 ml/min/1,73 m² tai CrCl alle 60 ml/min, empagliflotsiiniannokseksi on muutettava 10 mg kerran vuorokaudessa tai tämän annostuksen käyttöä on jatkettava. Empagliflotsiinihoito on lopetettava, jos eGFR on pitkään alle 45 ml/min/1,73 m² tai CrCl on pitkään alle 45 ml/min (ks. kohdat 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Empagliflotsiinihoitoa ei saa antaa, jos potilas sairastaa loppuvaiheen munuaistautia tai jos potilas saa dialyysihoitoa, sillä hoito ei oletettavasti tehoa tälle potilasryhmälle (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Empagliflotsiinihoito on suurempaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Kokemusta vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on vähän, eikä sen käyttöä näin ollen suositella tässä potilasryhmässä (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat

Annosta ei suositella muutettavan iän perusteella. 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla on otettava huomioon suurempi nestehukan riski (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). 85-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla empagliflotsiinihoidon aloittamista ei suositella, koska hoidosta on vain vähän kokemusta (ks. kohta 4.4).

Pediatriiset potilaat

Empagliflotsiinin turvallisuutta ja tehoa lapsilla ja nuorilla ei ole vielä osoitettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Tabletit voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan, ne niellään kokonaisina veden kanssa. Jos potilas unohtaa ottaa annoksen, hänen pitää ottaa se heti muistaessaan. Kaksinkertaista annosta ei saa ottaa saman vuorokauden aikana.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Jardiance-valmistetta ei pidä käyttää tyypin 1 diabetesta tai diabeettista ketoasidoosia sairastavien potilaiden hoitoon.

Diabeettinen ketoasidoosi

Harvinaista, toisinaan hengenvaarallista, diabeettista ketoasidoosia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä käytössä potilailla, joita on hoidettu SGLT2:n estäjillä, mukaan lukien empagliflotsiini. Diabeettinen ketoasidoosi oli monissa näistä tapauksista epätyypillistä siten, että verensokeripitoisuuksien havaittiin olevan vain kohtalaisesti suurentuneet, alle 14 mmol/l (250 mg/dl). Ei tiedetä, onko diabeettisen ketoasidoosin ilmeneminen todennäköisempää suuremmilla empagliflotsiiniannoksilla.

Jos potilaalla on epäspesifisiä oireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, ruokahaluttomuutta, vatsakipua, voimakasta janoa, hengitysvaikeuksia, sekavuutta, epätavallista uupumusta tai uneliaisuutta, diabeettisen ketoasidoosin riski on otettava huomioon. Potilaita tulee tutkia ketoasidoosin varalta välittömästi, jos näitä oireita ilmenee, veren glukoosipitoisuudesta huolimatta.

Jos potilaalla epäillään tai todetaan diabeettinen ketoasidoosi, hoito SGLT2:n estäjillä pitää heti lopettaa.

Jos potilas joutuu sairaalahoitoon suuren leikkauksen tai vakavan akuutin sairauden vuoksi, hoito pitää keskeyttää. Hoidon SGLT2:n estäjillä voi kummassakin tapauksessa aloittaa uudelleen, kun potilaan tila on saatu vakaaksi.

Potilaan ketoasidoosille altistavat aiemmat sairaudet pitää ottaa huomioon ennen kuin hoito SGLT2:n estäjillä aloitetaan.

Diabeettisen ketoasidoosin riski saattaa olla suurempi potilailla, joilla on pieni beetasolujen toimintareservi (esim. aikuisen piilevä autoimmuunidiabetes (LADA), tyypin 2 diabetesta sairastavat potilaat, joilla on pieni C-peptidipitoisuus, tai haimatulehdusta aiemmin sairastaneet potilaat); potilailla, joilla on ruoan saantia rajoittava sairaus tai vaikea elimistön nestevajaus; potilailla, joiden insuliiniannosta on pienennetty sekä potilailla, joilla on akuutin sairauden, leikkaustoimenpiteen tai alkoholin väärinkäytön vuoksi lisääntynyt insuliinintarve. SGLT2:n estäjien käytössä näiden potilasryhmien hoitoon pitää olla varovainen.

SGLT2:n estäjähoidon aloittamista uudelleen ei suositella, jos potilaalla on aiemmin ollut diabeettinen ketoasidoosi SGLT2:n estäjähoidon aikana, paitsi jos tunnistetaan jokin toinen diabeettista ketoasidoosia edistävä tekijä ja se on hävinnyt.

Empagliflotsiinin turvallisuutta ja tehoa tyypin 1 diabetesta sairastavilla potilailla ei ole arvioitu, eikä empagliflotsiinia tule käyttää tyypin 1 diabetesta sairastavien potilaiden hoidossa. Rajalliset tiedot kliinisistä tutkimuksista viittaavat siihen, että diabeettista ketoasidoosia esiintyy yleisesti, kun tyypin 1 diabetesta sairastavia potilaita hoidetaan SGLT2:n estäjillä.

Munuaisten vajaatoiminta

Jardiance-hoitoa ei saa aloittaa, jos potilaan eGFR on alle 60 ml/min/1,73 m² tai CrCl on < 60 ml/min. Jos potilas sietää empagliflotsiinihoidon ja eGFR pienenee pitkäksi aikaa alle arvon 60 ml/min/1,73 m² tai CrCl alle 60 ml/min, empagliflotsiiniannokseksi on muutettava 10 mg kerran vuorokaudessa tai tämän annostuksen käyttöä on jatkettava. Empagliflotsiinihoito on lopetettava, jos eGFR on pitkään alle 45 ml/min/1,73 m² tai CrCl on pitkään alle 45 ml/min. Empagliflotsiinihoitoa ei saa antaa, jos potilas sairastaa loppuvaiheen munuaistautia tai jos potilas saa dialyysihoitoa, sillä hoito ei oletettavasti tehoa tälle potilasryhmälle (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Munuaisten toiminnan seuraaminen

Vaikutusmekanismin johdosta empagliflotsiinin glukoositasapainoa parantava teho riippuu munuaisten toiminnasta. Näin ollen on suositeltavaa arvioida munuaisten toimintaa seuraavasti:

- Ennen empagliflotsiinin aloittamista ja säännöllisin väliajoin hoidon aikana, ts. ainakin vuosittain (ks. kohdat 4.2, 5.1 ja 5.2)
- Ennen minkään sellaisen samanaikaisesti käytettävän lääkevalmisteen käytön aloittamista, jolla voi olla haitallinen vaikutus munuaisten toimintaan.

Maksavaurio

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu maksavaurioita empagliflotsiinia käytettäessä. Syy-yhteyttä empagliflotsiinin ja maksavaurion välillä ei ole osoitettu.

Kohonnut hematokriitti

Hematokriitin kohoamista havaittiin empagliflotsiinihoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8).

Läkkäät potilaat

Empagliflotsiinin vaikutus, glukoosin erittyminen virtsaan, liitetään osmoottiseen diureesiin, joka saattaa vaikuttaa nesteytykseen. 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla saattaa olla lisääntynyt riski nestehukkaan. Empagliflotsiinihoitoa saaneilla potilailla oli enemmän nestehukkaan liittyviä haittavaikutuksia kuin lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla (ks. kohta 4.8). Siksi näiden potilaiden kohdalla on kiinnitettävä erityistä huomiota nesteen nauttimiseen, jos he käyttävät samanaikaisesti lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa nestehukkaa (esim. diureetteja, ACE:n estäjiä).

85-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla hoitokokemuksia on vain vähän. Empagliflotsiinihoidon aloittamista ei suositella tässä potilasryhmässä (ks. kohta 4.2).

Nestehukan riski

Perustuen SGLT-2-estäjien vaikutustapaan, hoidolliseen glukosuriaan liittyvä osmoottinen diureesi voi johtaa verenpaineen lievään laskuun (ks. kohta 5.1). Varovaisuutta on siksi noudatettava potilailla, joilla empagliflotsiinin aiheuttama verenpaineen aleneminen voi muodostaa riskin, kuten potilailla, joilla tiedetään olevan sydän- ja verisuonitauti, potilailla, joilla on verenpainelääkitys ja anamneesissa hypotensio, tai 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla.

Kun empagliflotsiinia käytävillä potilailla on sairauksia, jotka voivat johtaa nesteen menetykseen (esim. ruoansulatuskanavan sairaus), suositellaan nestetasapainon huolellista seurantaa (esim. lääkärintarkastus, verenpainemittaukset, laboratoriotutkimukset mukaan lukien hematokriitti) ja elektrolyytitasapainon seurantaa. Empagliflotsiinihoidon tilapäistä keskeyttämistä on harkittava, kunnes nesteen menetys on korjattu.

Virtsatieinfektiot

Lumekontrolloitujen, 18–24 viikon pituisten yhdistettyjen kaksoissokkotutkimusten haittatapahtumana ilmoitetun virtsatieinfektion kokonaisuusintyvyyks oli yhtä suuri empagliflotsiinin 25 mg:n annoksella ja lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla, ja suurempi empagliflotsiinin 10 mg:n annoksella hoidetuilla potilailla (ks. kohta 4.8). Komplisoituneen virtsatieinfektion (mukaan lukien vaikeat virtsatieinfektiot, pyelonefriitti tai urosepsis) esiintyvyyks oli samanlainen empagliflotsiinilla kuin lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla. Empagliflotsiinin tilapäistä keskeyttämistä on kuitenkin harkittava potilailla, joilla on komplisoituneita virtsatieinfektioita.

Alaraajan amputaatiot

Meneillään olevissa pitkän aikavälin kliinisissä tutkimuksissa toisella SGLT2:n estäjällä on havaittu alaraajan (pääasiallisesti varpaan) amputaatioiden määrän lisääntymistä. Ei tiedetä, onko kyseessä lääkeluokkaan liittyvä vaikutus. Kuten kaikkien diabetespotilaiden kohdalla, on tärkeää antaa potilaille neuvoja säännöllisestä ehkäisevästä jalkahoidosta.

Sydämen vajaatoiminta

New York Heart Association (NYHA) -luokkien I–II potilaista on vähän kokemusta eikä empagliflotsiinilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista ole saatu kokemusta NYHA-luokkien III–

IV potilaista. EMPA-REG OUTCOME -tutkimuksessa 10,1 %:lla potilaista raportoitiin sydämen vajaatoiminta lähtötilanteessa. Sydän- ja verisuonikuolemien vähenemä oli näillä potilailla yhdenmukainen koko tutkimuspopulaation kanssa.

Virtsan laboratoriotutkimukset

Jardiancen toimintamekanismin vuoksi potilaiden virtsan glukoosimääritys on positiivinen.

Laktoosi

Tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Diureetit

Empagliflotsiini saattaa lisätä tiatsidien ja loop-diureettien diureettista vaikutusta ja lisätä elimistön kuivumisen ja hypotension riskiä (ks. kohta 4.4).

Insuliini ja insuliinin eritystä lisäävät lääkeaineet

Insuliini ja insuliinin eritystä lisäävät lääkeaineet, kuten sulfonyyliureat, saattavat lisätä hypoglykemian riskiä. Insuliinin tai insuliinin eritystä lisäävän lääkeaineen pienempi annos saattaa siksi olla tarpeen hypoglykemiariskin pienentämiseksi, kun sitä käytetään empagliflotsiinin kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset empagliflotsiiniin

In vitro -tulokset viittaavat siihen, että empagliflotsiini metaboloituu ihmisillä ensisijaisesti glukuronidaatiolla uridiini-5'-difosfoglukuronosyylitransferaasien UGT1A3:n, UGT1A8:n, UGT1A9:n ja UGT2B7:n vaikutuksesta. Empagliflotsiini on ihmisen sisäänotto-kuljettajaproteiinien OAT3:n, OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraatti, mutta ei OAT1:n tai OCT2:n substraatti. Empagliflotsiini on P-glykoproteiinin (P-gp) ja rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) substraatti.

Kun empagliflotsiinia annettiin UGT-entsyymien ja OAT3:n estäjän probenesidin kanssa, empagliflotsiinin huippupitoisuudet plasmassa (C_{max}) nousivat 26 % ja pitoisuus-aika-käyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) suureni 53 %. Näitä muutoksia ei pidetty kliinisesti merkittävänä.

UGT:n induktion vaikutusta empagliflotsiiniin ei ole tutkittu. Lääkeaineiden, joiden tiedetään indusoivan UGT-entsyymejä, samanaikaista antamista tulee välttää mahdollisen tehoa alentavan vaikutuksen vuoksi.

Yhteisvaikutustutkimus gemfibrotsiilin kanssa, joka on OAT3- ja OATP1B1/1B3-kuljettajaproteiinien *in vitro* -estäjä, osoitti että empagliflotsiinin C_{max} nousi 15 % ja AUC suureni 59 % yhtäaikaisen käytön jälkeen. Näitä muutoksia ei pidetty kliinisesti merkittävänä.

OATP1B1/1B3-kuljettajaproteiinin estäminen samanaikaisesti annetun rifampisiinin avulla nosti empagliflotsiinin C_{max} -arvoa 75 % ja AUC-arvoa 35 %. Näitä muutoksia ei pidetty kliinisesti merkittävänä.

Empagliflotsiinialtistus oli samankaltaista annettaessa yhdessä P-gp:n estäjän verapamiilin kanssa ja ilman verapamiilia. Tämä viittaa siihen, että P-gp:n estämisellä ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta empagliflotsiiniin.

Yhteisvaikutustutkimusten tulokset viittaavat siihen, että samanaikaisesti annetut metformiini, glimepiridi, pioglitatsoni, sitagliptiini, linagliptiini, varfariini, verapamiili, ramipriili, simvastatiini, torasemidi tai hydroklooritiatsidi eivät vaikuttaneet empagliflotsiinin farmakokinetiikkaan.

Empagliflotsiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

In vitro -tutkimusten perusteella empagliflotsiini ei estä, inaktivoi tai indusoi CYP450-isoformeja. Empagliflotsiini ei estä UGT1A1:tä, UGT1A3:a, UGT1A8:aa, UGT1A9:ää eikä UGT2B7:ää. Yhteisvaikutukset merkittävimpien CYP450- ja UGT-isoformien kanssa ovat epätodennäköisiä, kun empagliflotsiinia annetaan samanaikaisesti näiden entsyymien substraattien kanssa. Empagliflotsiini ei estä P-gp:tä terapeuttisilla annoksilla. *In vitro* -tutkimusten perusteella on epätodennäköistä, että empagliflotsiinilla olisi yhteisvaikutuksia sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka ovat P-gp:n substraatteja. Kun digoksiinia, P-gp:n substraattia, annettiin empagliflotsiinin kanssa digoksiinin AUC suureni 6 % ja C_{max} 14 %. Näitä muutoksia ei pidetty kliinisesti merkittävänä.

Empagliflotsiini ei estä ihmisen sisäänotto-kuljettajaproteiineja kuten OAT3:a, OATP1B1:tä ja OATP1B3:a *in vitro* kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla plasmassa, ja näin ollen lääkeaineiden väliset yhteisvaikutukset näiden sisäänotto-kuljettajaproteiinien substraattien kanssa ovat epätodennäköisiä.

Terveillä tutkimushenkilöillä tehtyjen yhteisvaikutustutkimusten tiedot viittaavat siihen, että empagliflotsiinilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta metformiinin, glimepiridin, pioglitatsonin, sitagliptiinin, linagliptiinin, simvastatiinin, varfariinin, ramipriilin, digoksiinin, diureettien ja oraalisten ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja empagliflotsiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeiden mukaan empagliflotsiini läpäisee istukan raskauden myöhäisvaiheessa hyvin rajallisessa määrin, mutta sillä ei vaikuta olevan suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia varhaiseen alkion kehitykseen. Eläinkokeissa on kuitenkin havaittu haittavaikutuksia postnataaliseen yksilönkehitykseen (ks. kohta 5.3). Varovaisuussyistä on suositeltavaa välttää Jardiance-valmisteen käyttöä raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö empagliflotsiini ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet empagliflotsiinin erittyvän rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Jardiance-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Jardiance-valmisteen vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria hedelmällisyydelle haitallisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Jardiance-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaita on neuvottava noudattamaan varovaisuutta hypoglykemian välttämiseksi ajamisen ja koneiden käytön aikana, erityisesti kun Jardiance-valmistetta käytetään sulfonyyliurean ja/tai insuliinin kanssa.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kaikkiaan 15 582 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta osallistui klinisiin tutkimuksiin, joissa arvioitiin empagliflotsiinin turvallisuutta. 10 004 potilasta sai empagliflotsiinia joko ainoana lääkkeenä tai metformiinin, sulfonyyliurean, pioglitatsonin, DPP-4:n estäjien tai insuliinin kanssa.

Kuuteen lumekontrolloituun 18–24 viikon pituiseen tutkimukseen osallistui 3 534 potilasta, joista 1 183 hoidettiin lumelääkkeellä ja 2 351 empagliflotsiinilla. Empagliflotsiinilla hoidettujen potilaiden haittatapahtumien kokonaisesiintyvyys oli samankaltainen kuin lumelääkkeellä. Useimmin raportoitu haittavaikutus oli hypoglykemia yhdistelmähoitona sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa käytettynä (katso valittujen haittavaikutusten kuvaus).

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Elinjärjestelmäluokan ja MedDRA-termien perusteella luokitellut haittavaikutukset, jotka ilmoitettiin empagliflotsiinia lumekontrolloiduissa tutkimuksissa saaneilla potilailla, esitetään alla olevassa taulukossa (taulukko 1).

Haittavaikutukset on lueteltu absoluuttisen esiintyvyyden mukaisesti. Esiintyvyydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) tai hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1: Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
<i>Infektiot</i>		Vaginan kandidiaasi, vulvovaginiitti, balaniitti ja muu genitaalinfektio ^a Virtsatieinfektio ^a		
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Hypoglykemia (käytettäessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa) ^a	Jano		Diabeettinen ketoasidoosi ^{*b}
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>		Kutina (yleinen)		
<i>Verisuonisto</i>			Nestehukka ^a	
<i>Munuaiset ja virtsätiet</i>		Lisääntynyt virtsaaminen ^a	Dysuria	
<i>Tutkimukset</i>		Kohonnut seerumin lipidiarvot ^c	Kohonnut veren kreatiinipitoisuus / Alentunut glomerulusten suodatusnopeus ^a Kohonnut hematokriitti ^d	

^a katso lisätietoja alla olevista alakohdista

^b perustuu myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä käytössä saatuun kokemukseen

^c Keskimääräinen prosentuaalinen nousu lähtötilanteeseen nähden oli empagliflotsiini 10 mg - ja 25 mg -hoidossa lumehoitoon verrattuna kokonaiskolesterolin kohdalla 4,9 % ja 5,7 % vs. 3,5 %, HDL-kolesterolin kohdalla 3,3 % ja 3,6 % vs. 0,4 %, LDL-kolesterolin kohdalla 9,5 % ja 10,0 % vs. 7,5 % ja triglyseridien kohdalla 9,2 % ja 9,9 % vs. 10,5 %.

^d Keskimääräiset muutokset hematokriitissä olivat lähtötilanteeseen nähden 3,4 % empagliflotsiini 10 mg -hoidossa, 3,6 % empagliflotsiini 25 mg -hoidossa ja 0,1 % lumehoidossa. EMPA-REG OUTCOME -tutkimuksessa hematokriittiarvot palasivat kohti lähtöarvoja hoidon päättymistä seuranneen 30 päivän seurantajakson jälkeen.

* ks. kohta 4.4

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hypoglykemia

Hypoglykemian esiintyvyys tutkimuksissa riippui potilaalla käytöstä olleesta taustalääkityksestä ja se oli samanlainen empagliflotsiinia ja lumelääkettä monoterapiana saaneiden potilaiden ryhmässä, yhdistettynä metformiiniin, yhdistettynä pioglitatsoniin metformiinin kanssa tai ilman, linagliptiinin ja metformiinin kanssa ja yhdistettynä käypään hoitoon ja empagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmähoidossa potilailla, jotka eivät aiemmin olleet saaneet lääkehoitoa, verrattuna potilaisiin, joita hoidettiin empagliflotsiinilla ja metformiinilla yksittäisinä ainesosina. Esiintymistiheyden havaittiin lisääntyvän yhdistettynä metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa (empagliflotsiini 10 mg: 16,1 %, empagliflotsiini 25 mg: 11,5 %, lumelääke: 8,4 %), yhdistettynä perusinsuliiniin metformiinin kanssa tai ilman ja sulfonyyliurean kanssa tai ilman (empagliflotsiini 10 mg: 19,5 %, empagliflotsiini 25 mg: 28,4 %, lumelääke: 20,6 % 18 viikon pituisen aloitushoidon aikana, kun insuliiniannosta ei voitu säätää; empagliflotsiini 10 mg ja 25 mg: 36,1 %, lumelääke 35,3 % 78 viikon pituisen tutkimuksen aikana) ja yhdistettynä monipistosinsuliinihoitoon metformiinin kanssa tai ilman (empagliflotsiini 10 mg: 39,8 %, empagliflotsiini 25 mg: 41,3 %, lumelääke: 37,2 % ensimmäisten 18 hoitoviikon aikana, kun insuliinia ei voitu säätää; empagliflotsiini 10 mg: 51,1 %, empagliflotsiini 25 mg: 57,7 %, lumelääke: 58 % 52 viikon pituisen tutkimuksen aikana).

Merkittävä hypoglykemia (hoitoa vaativat tapahtumat)

Merkittävän hypoglykemian ei havaittu lisääntyvän empagliflotsiinia monoterapiana saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä monoterapiana saaneisiin potilaisiin, metformiiniin yhdistettynä, metformiiniin ja sulfonyyliureaan yhdistettynä, pioglitatsoniin yhdistettynä metformiinin kanssa tai ilman, linagliptiinin ja metformiinin kanssa, yhdistettynä käypään hoitoon ja empagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmähoidossa potilailla, jotka eivät aiemmin olleet saaneet lääkehoitoa, verrattuna potilaisiin, joita hoidettiin empagliflotsiinilla ja metformiinilla yksittäisinä ainesosina. Esiintyvyys lisääntyi yhdistettäessä perusinsuliiniin metformiinin kanssa tai ilman ja sulfonyyliurean kanssa tai ilman (empagliflotsiini 10 mg: 0 %, empagliflotsiini 25 mg: 1,3 %, lumelääke: 0 % 18 viikon pituisen aloitushoidon aikana kun insuliiniannosta ei voitu säätää; empagliflotsiini 10 mg: 0 %, empagliflotsiini 25 mg: 1,3 %, lumelääke 0 % 78 viikon pituisen tutkimuksen aikana) ja yhdistettynä monipistosinsuliinihoitoon metformiinin kanssa tai ilman (empagliflotsiini 10 mg: 1,6 %, empagliflotsiini 25 mg: 0,5 %, lumelääke: 1,6 % ensimmäisten 18 hoitoviikon aikana, kun insuliinia ei voitu säätää, ja 52 viikon pituisen tutkimuksen aikana).

Vaginan kandidiaasi, vulvovaginiitti, balaniitti ja muu genitaali-infektio

Vaginan kandidiaasia, vulvovaginiittia, balaniittia ja muita genitaali-infektioita raportoitiin yleisemmin empagliflotsiinihoitoa saaneilla potilailla (empagliflotsiini 10 mg: 4,0 %, empagliflotsiini 25 mg: 3,9 %) kuin lumelääkettä saaneilla (1,0 %). Näitä infektioita raportoitiin yleisemmin empagliflotsiinia saaneilla naisilla kuin lumelääkettä saaneilla, ja esiintyvyyden ero oli pienempi miehillä. Sukupuolielinten infektiot olivat voimakkuudeltaan lieviä tai kohtalaisia.

Lisääntynyt virtsaaminen

Lisääntynyttä virtsaamista (mukaan lukien ennaltamääritellyt termit pollakisuria, polyuria ja nokturia) havaittiin esiintyvän enemmän empagliflotsiinihoitoa saaneilla potilailla (empagliflotsiini 10 mg: 3,5 %, empagliflotsiini 25 mg: 3,3 %) kuin lumelääkettä saaneilla (1,4 %). Lisääntynyt virtsaaminen oli useimmiten voimakkuudeltaan lievää tai kohtalaista. Raportoidun nokturian esiintyvyys oli samanlainen lumelääkkeellä ja empagliflotsiinilla (< 1 %).

Virtsatieinfektio

Haittatapahtumana ilmoitetun virtsatieinfektion kokonaisesiintyvyys oli samanlainen empagliflotsiinihoitoa (25 mg) ja lumelääkettä saaneilla potilailla (7,0 % ja 7,2 %), ja korkeampi empagliflotsiinihoitoa (10 mg) saaneilla potilailla (8,8 %). Samoin kuin lumelääkettä saaneilla potilailla virtsatieinfektio raportoitiin yleisemmin sellaisilla empagliflotsiinilla hoidetuilla potilailla, joilla oli ollut aikaisemmin kroonisia tai uusiutuvia virtsatieinfektioita. Virtsatieinfektion voimakkuus (lievä, kohtalainen, vaikea) oli samankaltainen empagliflotsiinia ja lumelääkettä saaneilla potilailla. Virtsatieinfektio raportoitiin yleisemmin empagliflotsiinihoitoa saaneilla naisilla kuin lumelääkettä saaneilla; eroa ei ollut miehillä.

Nestehukka

Nestehukan kokonaisesiintyvyys (mukaan lukien ennalta määrätellyt termit alentunut verenpaine (ambulatorinen), alentunut systolinen verenpaine, dehydraatio, hypotensio, hypovolemia, ortostaattinen hypotensio ja pyörtyminen) oli samankaltainen empagliflotsiinihoitoa saaneilla potilailla (empagliflotsiini 10 mg: 0,6 %, empagliflotsiini 25 mg: 0,4 %) ja lumelääkettä saaneilla potilailla (0,3 %). Nestehukan esiintyvyys lisääntyi 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla, jotka saivat 10 mg:n empagliflotsiinihoitoa (2,3 %) tai 25 mg:n empagliflotsiinihoitoa (4,3 %), verrattuna lumelääkettä saaneisiin (2,1 %).

Kohonnut veren kreatiniinipitoisuus / Alentunut glomerulusten suodatusnopeus

Niiden potilaiden, joilla veren kreatiniinipitoisuus oli kohonnut ja glomerulusten suodatusnopeus alentunut, kokonaisesiintyvyys oli yhtä suuri empagliflotsiini- ja lumelääkeryhmissä (veren kreatiniinipitoisuus kohonnut: empagliflotsiini 10 mg 0,6 %, empagliflotsiini 25 mg 0,1 %, lumelääke 0,5 %; glomerulusten suodatusnopeus alentunut: empagliflotsiini 10 mg 0,1 %, empagliflotsiini 25 mg 0 %, lumelääke 0,3 %).

Empagliflotsiinihoitoa saaneilla potilailla hoidon alussa havaittu kreatiniinipitoisuuden nousu ja hoidon alussa arvioidussa glomerulusten suodatusnopeudessa havaittu alenema oli hoidon jatkuessa yleensä ohimenevää tai lääkehoidon keskeytyessä palautuvaa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa terveille tutkimushenkilöille annettiin enintään 800 mg:n kerta-annoksia empagliflotsiinia (vastaa 32-kertaista korkeinta suositeltua vuorokausiannosta) ja tyypin 2 diabetesta sairastaville potilaille toistuvina annoksina enintään 100 mg empagliflotsiinia (vastaa 4-kertaista korkeinta suositeltua vuorokausiannosta), ei ilmennyt mitään toksisuutta. Empagliflotsiini lisäsi glukoosin erittymistä virtsaan, mikä johti virtsamäärän nousuun. Havaittu virtsamäärän nousu ei ollut annosriippuvaista eikä ole kliinisesti merkittävää. Yli 800 mg:n suuruisista annoksista ihmisillä ei ole kokemuksia.

Hoito

Yliannostustapauksessa on aloitettava hoito potilaan kliinisen tilan mukaisesti. Empagliflotsiinin poistamista hemodialyysin avulla ei ole tutkittu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, Muut veren glukoosipitoisuutta pienentävät lääkkeet, lukuun ottamatta insuliineja, ATC-koodi: A10BX12

Vaikutusmekanismi

Empagliflotsiini on reversiibeli, erittäin voimakas (IC_{50} 1,3 nmol) ja selektiivinen kilpaileva natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) estäjä. Empagliflotsiini ei estä muita glukoosinkuljettajaproteiineja, jotka ovat tärkeitä glukoosin kuljetuksessa ääreiskudoksiin, ja se on 5 000 kertaa selektiivisempi SGLT2:n kuin SGLT1:n suhteen. SGLT1 on kuljettajaproteiini, joka pääasiallisesti vastaa glukoosin imeytymisestä suolessa. SGLT2:ta esiintyy pääosin munuaisessa, kun taas muissa kudoksissa sitä ei ole lainkaan tai sen määrä on hyvin alhainen. Se vastaa pääasiallisesti glukoosin takaisinimeytymisestä glomerulussuodoksesta takaisin verenkiertoon. Tyypin 2 diabetesta ja hyperglykemiaa sairastavilla potilailla suurempi määrä glukoosia suodattuu ja imeytyy takaisin.

Empagliflotsiini parantaa tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden glukoositasapainoa vähentämällä glukoosin takaisinimeytymistä munuaisissa. Munuaisen poistaman glukoosin määrä tällä glukosuorisella mekanismilla riippuu veren glukoosipitoisuudesta ja GFR-arvosta. SGLT2:n esto tyypin 2 diabetesta ja hyperglykemiaa sairastavilla potilailla johtaa liiallisen glukoosin erittymiseen virtsaan. Lisäksi empagliflotsiinihoidon aloittaminen lisää natriumin eritystä, mikä johtaa osmoottiseen diureesiin ja suontensisäisen tilavuuden laskuun.

Tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla glukoosin erittyminen virtsaan lisääntyi välittömästi empagliflotsiinin ensimmäisen annoksen jälkeen ja jatkuu 24 tunnin annosvälin ajan. Glukoosin lisääntynyt erittyminen virtsaan jatkui 4 viikon hoitajakson loppuun asti, ja sitä erittyi keskimäärin 78 g/vrk. Glukoosin lisääntynyt erittyminen virtsaan alensi välittömästi plasman glukoosiarvoja tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla.

Empagliflotsiini parantaa plasman glukoosiarvoja sekä paaston että aterian jälkeen. Empagliflotsiinin vaikutusmekanismi on riippumaton beetasolujen toiminnasta ja insuliinierityksestä ja tämä vaikuttaa osaltaan hypoglykemian vähäiseen riskiin. Beetasolujen toimintaa kuvaavissa markkereissa, mukaan lukien homeostaasimallimääritys (HOMA- β), havaittiin paranemista. Lisäksi glukoosin erittyminen virtsaan aiheuttaa kalorien hävikkiä, mihin liittyy kehon rasvakudoksen vähenemistä ja painon laskua. Empagliflotsiinista aiheutuvaan glukosuriaan liittyy diureesi, joka voi osaltaan johtaa pitkäaikaiseen kohtalaiseen verenpaineen laskuun. Empagliflotsiinista johtuva glukosuria, natriureesi ja osmoottinen diureesi voivat olla osasy sydän- ja verisuonisairauksia koskevien tulosten paranemiseen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Sekä glukoositasapainon parantaminen että sydän- ja verisuonisairauksien ja -kuolemien vähentäminen ovat olennainen osa tyypin 2 diabeteksen hoitoa.

Glukoositasapainoa parantavaa tehoa ja sydän- ja verisuonisairauksia koskevia tuloksia arvoitiin yhteensä 14 663 tyypin 2 diabetesta sairastavalla potilaalla, joita hoidettiin 12 kaksoissokkoutetussa, lume- ja aktiiviainekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joissa 9 295 potilasta sai empagliflotsiinia (empagliflotsiini 10 mg: 4 165 potilasta; empagliflotsiini 25 mg: 5 130 potilasta). Viidessä tutkimuksessa hoito kesti 24 viikkoa; näiden tutkimusten jatkotutkimuksissa sekä muissa tutkimuksissa potilaat altistuiivat empagliflotsiinille korkeintaan 102 viikon ajan.

Empagliflotsiinihoito monoterapiana sekä metformiinin, pioglitatsonin, sulfonyyliurean, DPP-4:n estäjien ja insuliinin kanssa paransi kliinisesti merkittävästi HbA1c-arvoa, paastoglukoosiarvoa, painoa sekä systolista ja diastolista verenpainetta. Suurempi osa 25 mg:n empagliflotsiiniannoksella hoidetuista potilaista saavutti tavoitteen HbA1c alle 7 % ja pienempi osa tarvitsi lisälääkitystä glukoositasapainon korjaamiseksi kuin 10 mg:n empagliflotsiiniannoksella tai lumelääkkeellä

hoidetuista potilaista. Potilailla, joilla HbA1c-arvo tutkimuksen alussa oli korkeampi, havaittiin myös suurempi HbA1c-arvon aleneminen. Lisäksi empagliflotsiini yhdistettynä käypään hoitoon vähensi sydän- ja verisuonikuolemia tyyppin 2 diabetespotilailla, joilla oli sydän- ja verisuonisairaus.

Monoterapia

Empagliflotsiinin tehoa ja turvallisuutta monoterapiana arvioitiin kaksoissokkoutetussa, lume- ja aktiivivaikeuskontrolloidussa 24 viikon pituisessa tutkimuksessa aiemmin hoitamattomilla potilailla. Empagliflotsiinihoito alensi tilastollisesti merkitsevästi ($p < 0,0001$) HbA1c-arvoa lumelääkkeeseen verrattuna (Taulukko 2) ja kliinisesti merkittävästi paastogluukoosiarvoa.

Ennalta määritellyssä potilasanalyysissä ($N = 201$), jossa lähtötilanteen HbA1c $\geq 8,5$ %, hoito alensi lähtötilanteen HbA1c-arvoa -1,44 % 10 mg empagliflotsiinia saaneilla, -1,43 % 25 mg empagliflotsiinia saaneilla ja -1,04 % sitagliptiinia saaneilla, ja nosti arvoa 0,01 % lumelääkettä saaneilla.

Tämän tutkimuksen kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa jatkotutkimuksessa HbA1c-arvon, painon ja verenpaineen aleneminen säilyi viikolle 76 asti.

Taulukko 2: 24 viikon lumekontrolloidun empagliflotsiini-monoterapiatutkimuksen tehon tulokset^a

	Lumelääke	Jardiance		Sitagliptiini
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
HbA1c (%)				
Lähtötilanne (keskiarvo)	7,91	7,87	7,86	7,85
Muutos lähtötilanteesta ¹	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-0,74* (-0,90, -0,57)	-0,85* (-1,01, -0,69)	-0,73 (-0,88, -0,59) ³
N	208	204	202	200
HbA1c-arvon < 7 % saavuttaneet potilaat (%) lähtötilanteen HbA1c- arvon ollessa ≥ 7 %²	12,0	35,3	43,6	37,5
N	228	224	224	223
Paino (kg)				
Lähtötilanne (keskiarvo)	78,23	78,35	77,80	79,31
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-1,93* (-2,48, -1,38)	-2,15* (-2,70, -1,60)	0,52 (-0,04, 1,00) ³
N	228	224	224	223
Systolinen verenpaine (SVP, mmHg)⁴				
Lähtötilanne (keskiarvo)	130,4	133,0	129,9	132,5
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-2,6* (-5,2, -0,0)	-3,4* (-6,0, -0,9)	0,8 (-1,4, 3,1) ³

^a Koko analyysijoukko (FAS) käyttäen viimeisimmästä havainnosta laskettua arviota (last observation carried forward, LOCF), ennen diabetestasapainon varahoittoa

¹ Korjattu keskiarvo lähtötilanteeseen nähden

² Tilastollista merkitsevyyttä ei arvioitu perättäisen vahvistavan testimenetelmän vuoksi

³ 95 % lv

⁴ LOCF, verenpainetta alentavan lisälääkkeen ottamisen jälkeiset arvot on poistettu

*p-arvo < 0,0001

Yhdistelmähoito

Empagliflotsiini yhdistettynä metformiiniin, sulfonyyliureaan, pioglitatsoniin

Empagliflotsiini yhdistettynä metformiiniin, metformiiniin ja sulfonyyliureaan tai pioglitatsoniin metformiinin kanssa ja ilman, alensi tilastollisesti merkitsevästi ($p < 0,0001$) HbA1c-arvoa ja painoa lumelääkkeeseen verrattuna (taulukko 3). Lisäksi se alensi kliinisesti merkittävästi paastogluukoosiarvoa sekä systolista ja diastolista verenpainetta lumelääkkeeseen verrattuna.

Näiden tutkimusten kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa jatkotutkimuksessa HbA1c-arvon, painon ja verenpaineen aleneminen säilyi viikolle 76 asti.

Taulukko 3: 24 viikon lumekontrolloitujen tutkimusten tehon tulokset^a

Yhdistettynä metformiinihoitoon			
	Lumelääke	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Lähtötilanne (keskiarvo)	7,90	7,94	7,86
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
HbA1c-arvon < 7 % saavuttaneet potilaat (%) lähtötilanteen HbA1c-arvon ollessa ≥ 7 %²	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Paino (kg)			
Lähtötilanne (keskiarvo)	79,73	81,59	82,21
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
N	207	217	213
SVP (mmHg)²			
Lähtötilanne (keskiarvo)	128,6	129,6	130,0
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Ero lumelääkkeeseen ¹ (95 % lv)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
Yhdistettynä metformiini- ja sulfonyyliureaahoitoon			
	Lumelääke	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,15	8,07	8,10
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202
HbA1c-arvon < 7 % saavuttaneet potilaat (%) lähtötilanteen HbA1c-arvon ollessa ≥ 7 %²	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Paino (kg)			
Lähtötilanne (keskiarvo)	76,23	77,08	77,50
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216
SVP (mmHg)²			
Lähtötilanne (keskiarvo)	128,8	128,7	129,3
Muutos lähtötilanteesta ¹	-1,4	-4,1	-3,5

Ero lumelääkkeeseen ¹ (95 % lv)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)
Yhdistettynä pioglitazoni +/- metformiinihoitoon			
	Lumelääke	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	165	165	168
HbA1c (%)			
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,16	8,07	8,06
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,11	-0,59	-0,72
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-0,48* (-0,69, -0,27)	-0,61* (-0,82, -0,40)
N	155	151	160
HbA1c-arvon < 7 % saavuttaneet potilaat (%) lähtötilanteen HbA1c-arvon ollessa ≥ 7 %²			
	7,7	24	30
N	165	165	168
Paino (kg)			
Lähtötilanne (keskiarvo)	78,1	77,97	78,93
Muutos lähtötilanteesta ¹	0,34	-1,62	-1,47
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-1,95* (-2,64, -1,27)	-1,81* (-2,49, -1,13)
N	165	165	168
SVP (mmHg)³			
Lähtötilanne (keskiarvo)	125,7	126,5	126
Muutos lähtötilanteesta ¹	0,7	-3,1	-4,0
Ero lumelääkkeeseen ¹ (95 % lv)		-3,9 (-6,23, -1,50)	-4,7 (-7,08, -2,37)

^a Koko analyysijoukko (FAS) käyttäen viimeisimmästä havainnosta laskettua arviota (last observation carried forward, LOCF), ennen diabetestasapainon varahoittoa

¹ Korjattu keskiarvo lähtötilanteeseen nähden

² Tilastollista merkitsevyyttä ei arvioitu perättäisen vahvistavan testimenetelmän vuoksi

³ LOCF, verenpainetta alentavan lisälääkkeen ottamisen jälkeiset arvot on poistettu

* p-arvo < 0,0001

Yhdessä metformiinin kanssa potilailla, jotka eivät aiemmin olleet saaneet lääkettä
 Empagliflotsiinin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin 24 viikon pituisessa
 faktorikoasetelmatutkimuksessa potilailla, jotka eivät aiemmin olleet saaneet lääkettä.
 Empagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmähoito (5 mg ja 500 mg; 5 mg ja 1 000 mg; 12,5 mg ja
 500 mg ja 12,5 mg ja 1 000 mg kaksi kertaa vuorokaudessa annettuna) paransi HbA1c-arvoja
 tilastollisesti merkitsevästi (taulukko 4) ja johti suurempiin paastoglukoosi-arvojen (yksittäisiin
 ainesosiin verrattuna) ja kehon painon alenemiseen (metformiiniin verrattuna).

Taulukko 4: Tehon tulokset 24 viikon kohdalla, kun empagliflotsiinin ja metformiinin
 yhdistelmähoitoa verrattiin yksittäisiin ainesosiin^a

	Empagliflotsiini 10 mg ^b			Empagliflotsiini 25 mg ^b			Metformiini ^c	
	+ Met 1 000 mg ^c	+ Met 2 000 mg ^c	Ei met- formii- nia	+ Met 1 000 mg ^c	+ Met 2 000 mg ^c	Ei met- formii- nia	1 000 mg	2 000 mg
N	169	171	172	170	170	167	171	170
HbA1c (%)								
Lähtö- tilanne (keski- arvo)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Muutos lähtötilan- teeseen nähd ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Vertailu empaglif- lotsiiniin nähd ¹ (95 % lv) 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)			
Vertailu metformii- niin nähd ¹ (95 % lv) 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 = metformiini

¹ Korjattu keskiarvo lähtötilanteeseen nähden

^a Analyysit suoritettiin koko analyysiaineiston (FAS) perusteella havaittujen tapausten (OC)
 lähestymistapaa noudattaen

^b Annettiin jaettuna kahteen yhtä suureen annokseen vuorokaudessa annettaessa yhdessä metformiinin
 kanssa

^c Annettiin jaettuna kahteen yhtä suureen annokseen vuorokaudessa

* HbA1c-arvon osalta $p \leq 0,0062$

*Empagliflotsiini potilailla, joiden hoitotasapaino on riittämätön, kun käytössä on metformiini ja
 linagliptiini*

Potilailla, joiden hoitotasapaino oli riittämätön metformiinilla ja 5 mg linagliptiinilla,
 empagliflotsiinihoito 10 mg:n tai 25 mg:n annoksella alensi tilastollisesti merkitsevästi ($p < 0,0001$)
 HbA1c-arvoa ja painoa lumelääkkeeseen verrattuna (taulukko 5). Lisäksi se alensi kliinisesti
 merkitsevästi paastoglukoosi-arvoa sekä systolista ja diastolista verenpainetta lumelääkkeeseen
 verrattuna.

Taulukko 5: Tehon tulokset 24 viikon lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa potilailla, joiden hoitotasapaino oli riittämätön metformiinilla ja 5 mg linagliptiinilla

Metformiinin ja 5 mg linagliptiinin kanssa			
	Lumehoito⁵	Empagliflotsiini⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Lähtötilanne (keskiarvo)	7,96	7,97	7,97
Muutos lähtötilanteesta ¹	0,14	-0,65	-0,56
Ero lumelääkkeeseen (95 % lv)		-0,79* (-1,02; -0,55)	-0,70* (-0,93; -0,46)
N	100	100	107
HbA1c-arvon < 7 % saavuttaneet potilaat (%) lähtötilanteen HbA1c-arvon ollessa ≥ 7 %²			
N	106	109	110
Paino (kg)³			
Lähtötilanne (keskiarvo)	82,3	88,4	84,4
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Ero lumelääkkeeseen (95 % lv)		-2,8* (-3,5; -2,1)	-2,2* (-2,9; -1,5)
N	106	109	110
Systolinen verenpaine (mmHg)⁴			
Lähtötilanne (keskiarvo)	130,1	130,4	131,0
Muutos lähtötilanteesta ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Ero lumelääkkeeseen (95% CI)		-1,3 (-4,2; 1,7)	-2,6 (-5,5; 0,4)

¹ Korjattu keskiarvo lähtötilanteeseen nähden

² Tilastollista merkitsevyyttä ei ole arvioitu; ei mukana toissijaisten päätetapahtumien sekventiaalisessa testimenetelmässä.

³ FAS:n (OC) MMRM-malli; mukana lähtötilanteen HbA1c-arvo, lähtötilanteen eGFR-arvo (MDRD), maantieteellinen alue, käynti ja hoito sekä käynnin ja hoidon vuorovaikutus. Painon osalta huomioitiin lähtötilanteen paino.

⁴ MMRM-malli; mukana lineaarisina kovariaattein lähtötilanteen systolinen verenpaine ja lähtötilanteen HbA1c-arvo ja kiinteinä vaikutuksina lähtötilanteen eGFR-arvo, maantieteellinen alue, käynti ja hoito sekä käynnin ja hoidon vuorovaikutus.

⁵ Lumeryhmään satunnaistetut potilaat saivat lumelääkettä ja 5 mg linagliptiinia sekä lisäksi metformiinia

⁶ Empagliflotsiini 10 mg tai empagliflotsiini 25 mg -ryhmään satunnaistetut potilaat saivat 10 mg tai 25 mg empagliflotsiinia ja 5 mg linagliptiinia sekä lisäksi metformiinia

*p-arvo <0,0001

Ennalta määrättyssä alaryhmässä, jossa potilaiden lähtötilanteen HbA1c-arvo oli suurempi tai yhtä suuri kuin 8,5 %, HbA1c-arvon alenema oli lähtötilanteeseen nähden -1,3 % empagliflotsiini 10 mg tai empagliflotsiini 25 mg -hoidossa viikolla 24 (p<0,0001) lumelääkkeeseen verrattuna.

Empagliflotsiinin 24 kuukauden tulokset, yhdistettynä metformiiniin ja verrattuna glimepiridiin
Tutkimuksessa, jossa verrattiin empagliflotsiinin 25 mg:n tehoa ja turvallisuutta glimepiridiin (korkeintaan 4 mg vuorokaudessa) potilailla, joilla oli riittämätön glukoositasapaino pelkkää metformiinia käytettäessä, päivittäinen empagliflotsiinihoito alensi HbA1c-arvoa enemmän kuin glimepiridi (Taulukko 6). Lisäksi päivittäinen empagliflotsiinihoito alensi paastoglukoosiarvoa kliinisesti merkittävästi glimepiridiin verrattuna. Päivittäin käytetty empagliflotsiini alensi glimepiridiin verrattuna tilastollisesti merkitsevästi painoa, systolista ja diastolista verenpainetta. ja pienensi tilastollisesti merkitsevästi niiden potilaiden osuutta, joilla oli hypoglykeemisiä tapahtumia (2,5 % empagliflotsiinihoitoa ja 24,2 % glimepiridihoitoa saaneista, p < 0,0001).

Taulukko 6: Tehon tulokset viikolla 104 vertailututkimuksessa, jossa verrattiin empagliflotsiinia glimepiridiin metformiiniin lisähoitona^a

	Empagliflotsiini 25 mg	Glimepiridi^b
N	765	780
HbA1c (%)		
Lähtötilanne (keskiarvo)	7,92	7,92
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,66	-0,55
Ero glimepiridiin ¹ (97,5 % lv)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
N	690	715
HbA1c-arvon < 7 % saavuttaneet potilaat (%) lähtötilanteen HbA1c-arvon ollessa ≥ 7 %²	33,6	30,9
N	765	780
Paino (kg)		
Lähtötilanne (keskiarvo)	82,52	83,03
Muutos lähtötilanteesta ¹	-3,12	1,34
Ero glimepiridiin ¹ (97,5 % lv)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
N	765	780
SVP (mmHg)²		
Lähtötilanne (keskiarvo)	133,4	133,5
Muutos lähtötilanteesta ¹	-3,1	2,5
Ero glimepiridiin ¹ (97,5 % lv)	-5,6** (-7,0, -4,2)	

^a Koko analyysijoukko (FAS) käyttäen viimeisimmästä havainnosta laskettua arviota (last observation carried forward, LOCF), ennen diabetestasapainon varahoittoa

^b Korkeintaan 4 mg glimepiridia

¹ Korjattu keskiarvo lähtötilanteeseen nähden

² LOCF, verenpainetta alentavan lisälääkkeen ottamisen jälkeiset arvot on poistettu

* p-arvo < 0,0001 samanveroisuudelle, ja p-arvo = 0,0153 paremmuudelle

** p-arvo < 0,0001

Yhdistettynä insuliinihoitoon

Empagliflotsiini yhdistettynä päivittäiseen moniannoksiseen insuliiniin

Empagliflotsiinin tehoa ja turvallisuutta yhdistettynä päivittäiseen moniannoksiseen insuliiniin joko samanaikaisesti käytetyn metformiinihoidon kanssa tai ilman arvioitiin kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, 52 viikon pituisessa tutkimuksessa. Ensimmäisten 18 viikon ja viimeisten 12 viikon aikana insuliiniannos pidettiin vakaana, mutta viikkojen 19 ja 40 välillä sitä säädettiin, jotta saavutettiin ateriaa edeltävät glukoosiarvot < 5,6 mmol/l, ja aterianjälkeiset glukoosiarvot < 7,8 mmol/l.

Viikolla 18 empagliflotsiini paransi tilastollisesti merkitsevästi HbA1c-arvoa lumelääkkeeseen verrattuna (Taulukko 7).

Viikolla 52 empagliflotsiinihoito alensi tilastollisesti merkitsevästi HbA1c-arvoa ja vähensi insuliinin tarvetta lumelääkkeeseen verrattuna sekä alensi paastoglukoosiarvoa ja painoa.

Taulukko 7: Tehon tulokset viikoilla 18 ja 52 lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa empagliflotsiini yhdistettiin päivittäiseen moniannoksiseen insuliiniin metformiinin kanssa tai ilman

	Lumelääke	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	188	186	189
HbA1c (%) viikolla 18			
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,33	8,39	8,29
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,50	-0,94	-1,02
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-0,44* (-0,61, -0,27)	-0,52* (-0,69, -0,35)
N	115	119	118
HbA1c (%) viikolla 52²			
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,25	8,40	8,37
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,81	-1,18	-1,27
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-0,38*** (-0,62, -0,13)	-0,46* (-0,70, -0,22)
N	113	118	118
HbA1c-arvon < 7 % saavuttaneet potilaat (%) lähtötilanteen HbA1c-arvon ollessa ≥ 7 %² viikolla 52	26,5	39,8	45,8
N	115	118	117
Insuliiniannos (IU/vrk) viikolla 52²			
Lähtötilanne (keskiarvo)	89,94	88,57	90,38
Muutos lähtötilanteesta ¹	10,16	1,33	-1,06
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-8,83# (-15,69, -1,97)	-11,22** (-18,09, -4,36)
N	115	119	118
Paino (kg) viikko 52²			
Lähtötilanne (keskiarvo)	96,34	96,47	95,37
Muutos lähtötilanteesta ¹	0,44	-1,95	-2,04
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-2,39* (-3,54, -1,24)	-2,48* (-3,63, -1,33)

¹ Keskiarvo sovitettu lähtöarvon suhteen

² Viikko 19–40: hoito-ohjelma tavoitteen saavuttamiseksi: insuliiniannosta muutettiin siten, että saavutettiin ennalta määritellyt verensokerin tavoitetasot (ateriaa edeltävä < 5,6 mmol/l, aterianjälkeinen < 7,8 mmol/l)

* p-arvo < 0,0001

** p-arvo = 0,0003

*** p-arvo = 0,0005

p-arvo = 0,0040

Empagliflotsiini yhdistettynä perusinsuliiniin

Empagliflotsiinin tehoa ja turvallisuutta yhdistettynä perusinsuliiniin metformiinin kanssa tai ilman ja/tai sulfonyyliurean kanssa tai ilman arvioitiin kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, 78 viikon pituisessa tutkimuksessa. Ensimmäisten 18 viikon aikana insuliiniannos pidettiin vakaana, mutta seuraavien 60 viikon aikana sitä säädettiin, jotta saavutettiin paastoglukoosi-arvo < 6,1 mmol/l. Viikolla 18 empagliflotsiini paransi tilastollisesti merkitsevästi HbA1c-arvoa (Taulukko 8). Viikolla 78 empagliflotsiini alensi HbA1c-arvoa tilastollisesti merkitsevästi ja vähensi insuliinin tarvetta lumelääkkeeseen verrattuna. Lisäksi empagliflotsiini alensi paastoglukoosi-arvoa, painoa ja verenpainetta.

Taulukko 8 Tehon tulokset viikoilla 18 ja 78 lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa empagliflotsiini yhdistettiin perusinsuliiniin metformiinin kanssa tai ilman tai sulfonyyliureaan^a

	Lumelääke	Empagliflotsiini 10 mg	Empagliflotsiini 25 mg
N	125	132	117
HbA1c (%) viikolla 18			
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,10	8,26	8,34
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,01	-0,57	-0,71
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5% lv)		-0,56* (-0,78, -0,33)	-0,70* (-0,93, -0,47)
N	112	127	110
HbA1c (%) viikolla 78			
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,09	8,27	8,29
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,02	-0,48	-0,64
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5% lv)		-0,46* (-0,73, -0,19)	-0,62* (-0,90, -0,34)
N	112	127	110
Perusinsuliinin annos (IU/vrk) viikolla 78			
Lähtötilanne (keskiarvo)	47,84	45,13	48,43
Muutos lähtötilanteesta ¹	5,45	-1,21	-0,47
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5% lv)		-6,66** (-11,56, -1,77)	-5,92** (-11,00, -0,85)

^a Koko analyysijoukko (FAS) käyttäen viimeisimmästä havainnosta laskettua arviota (last observation carried forward, LOCF), ennen diabetestasapainon varahoittoa

¹ Korjattu keskiarvo lähtötilanteeseen nähden

* p-arvo < 0,0001

** p-arvo < 0,025

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat, 52 viikon lumekontrolloidut tulokset

Empagliflotsiinin tehoa ja turvallisuutta yhdistettynä muuhun diabeteshoitoon arvioitiin munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa 52 viikon pituisessa tutkimuksessa. Empagliflotsiinihoito alensi HbA1c-arvoa tilastollisesti merkitsevästi (Taulukko 9) ja paransi paastoglukoosiarvoa kliinisesti merkittävästi lumelääkkeeseen verrattuna viikolla 24. HbA1c-arvon, painon ja verenpaineen lasku säilyi viikolle 52 asti.

Taulukko 9: Tulokset viikolla 24 lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa empagliflotsiinia käytettiin munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tyypin 2 diabetespotilailla^a

	Lume- lääke	Empagliflotsiini 10 mg	Empagliflotsiini 25 mg	Lume- lääke	Empagliflotsiini 25 mg
	eGFR ≥ 60 – < 90 ml/min/1,73 m ²			eGFR ≥ 30 – < 60 ml/min/1,73 m ²	
N	95	98	97	187	187
HbA1c (%)					
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Muutos lähtötilanteesta ¹	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Ero lumelääkkeeseen ¹ (95 % lv)		-0,52* (-0,72, -0,32)	-0,68* (-0,88, -0,49)		-0,42* (-0,56, -0,28)
N	89	94	91	178	175
HbA1c-arvon < 7 % saavuttaneet potilaat (%) lähtötilanteen HbA1c-arvon ollessa ≥ 7 %²	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
N	95	98	97	187	187
Paino (kg)²					
Lähtötilanne (keskiarvo)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Ero lumelääkkeeseen ¹ (95 % lv)		-1,43 (-2,09, -0,77)	-2,00 (-2,66, -1,34)		-0,91 (-1,41, -0,41)
N	95	98	97	187	187
SVP (mmHg)²					
Lähtötilanne (keskiarvo)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Muutos lähtötilanteesta ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Ero lumelääkkeeseen ¹ (95 % lv)		-3,57 (-6,86, -0,29)	-5,12 (-8,41, -1,82)		-4,28 (-6,88, -1,68)

^a Koko analyysijoukko (FAS) käyttäen viimeisimmästä havainnosta laskettua arviota (last observation carried forward, LOCF), ennen diabetestasapainon varahoittoa

¹ Korjattu keskiarvo lähtötilanteeseen nähden

² Tilastollista merkitsevyyttä ei arvioitu perättäisen vahvistavan testimenetelmän vuoksi

* p < 0,0001

Sydän- ja verisuonisairauksiin liittyvät tulokset

Lumekontrolloitu EMPA-REG OUTCOME -kaksoissokkotutkimus vertasi 10 mg:n ja 25 mg:n empagliflotsiiniannosten yhdistelmää lumelääkkeeseen yhdistettynä käypään hoitoon tyypin 2 diabetespotilailla, joilla oli sydän- ja verisuonisairaus. Kaikkiaan 7 020 potilasta sai hoitoa (empagliflotsiini 10 mg: 2 345, empagliflotsiini 25 mg: 2 342, lumelääke: 2 333), ja seurantajakson mediaanipituus oli 3,1 vuotta. Keski-ikä oli 63 vuotta, keskimääräinen HbA1c-arvo oli 8,1 % ja 71,5 % potilaista oli miehiä. Lähtötilanteessa 74 % potilaista sai metformiini-, 48 % insuliini- ja 43 % sulfonyyliureahoitoa. Noin puolella potilaista (52,2 %) eGFR oli 60–90 ml/min/1,73 m², 17,8 %:lla 45–60 ml/min/1,73 m² ja 7,7 %:lla 30–45 ml/min/1,73 m².

Viikolla 12 korjattu keskimääräinen parannus (keskivirhe) HbA1c-arvossa lähtötilanteeseen nähden oli lumeryhmässä 0,11 % (0,02), empagliflotsiini 10 mg -ryhmässä 0,65 % (0,02) ja empagliflotsiini 25 mg -ryhmässä 0,71 % (0,02). Ensimmäisten 12 viikon jälkeen glukoositasapainoa optimoitiin tutkimushoidosta riippumatta. Siksi vaikutus oli viikolla 94 heikentynyt; korjattu keskimääräinen parannus (keskivirhe) HbA1c-arvossa oli lumeryhmässä 0,08 % (0,02), empagliflotsiini 10 mg -ryhmässä 0,50 % (0,02) ja empagliflotsiini 25 mg -ryhmässä 0,55 % (0,02).

Empagliflotsiini oli parempi vähentämään ensisijaista yhdistelmäpäätetapahtumaa eli sydän- ja verisuonikuolemia, ei-kuolemaan johtaneita sydäninfarkteja tai ei-kuolemaan johtaneita aivoinfarkteja lumehoitoon verrattuna. Hoidon teho näkyi erityisesti sydän- ja verisuonikuolemien merkitsevässä laskuna. Ei-kuolemaan johtaneissa sydäninfarkteissa tai ei-kuolemaan johtaneissa aivoinfarkteissa ei ollut merkitsevää muutosta. Sydän- ja verisuonikuolemat vähenivät empagliflotsiini 10 mg- ja 25 mg -hoidossa yhtä paljon (kuva 1), ja se näkyi myös kokonaiseloönjäännin paranemisena (taulukko 10).

EMPA-REG OUTCOME -tutkimuksessa DPP-4:n estäjien käyttäjät ja mustat potilaat olivat rajallisesti edustettuina. Tehoa sydän- ja verisuonikuolemien ehkäisemisessä ei ole vakuuttavasti osoitettu näillä potilailla.

Taulukko 10: Hoidon vaikutus ensisijaiseen yhdistelmäpäätetapahtumaan, sen ainesosiin ja kuolleisuuteen^a

	Lumelääke	Empagliflotsiini^b
N	2333	4687
Ensimmäiseen sydän- ja verisuonikuolemaan, ei-kuolemaan johtaneeseen sydäninfarktiin tai ei-kuolemaan johtaneeseen aivoinfarktiin kulunut aika N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Riskisuhde vs. lume (95,02 % lv) [*]		0,86 (0,74; 0,99)
Superioriteetin p-arvo		0,0382
Sydän- ja verisuonikuolemat N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Riskisuhde vs. lume (95 % lv)		0,62 (0,49; 0,77)
p-arvo		<0,0001
Ei-kuolemaan johtanut sydäninfarkti N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Riskisuhde vs. lume (95 % lv)		0,87 (0,70; 1,09)
p-arvo		0,2189
Ei-kuolemaan johtanut aivoinfarkti N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Riskisuhde vs. lume (95 % lv)		1,24 (0,92; 1,67)
p-arvo		0,1638
Kokonaiskuolleisuus N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Riskisuhde vs. lume (95 % lv)		0,68 (0,57; 0,82)
p-arvo		<0,0001
Muu kuin sydän- ja verisuonikuolleisuus N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Riskisuhde vs. lume (95 % lv)		0,84 (0,60; 1,16)

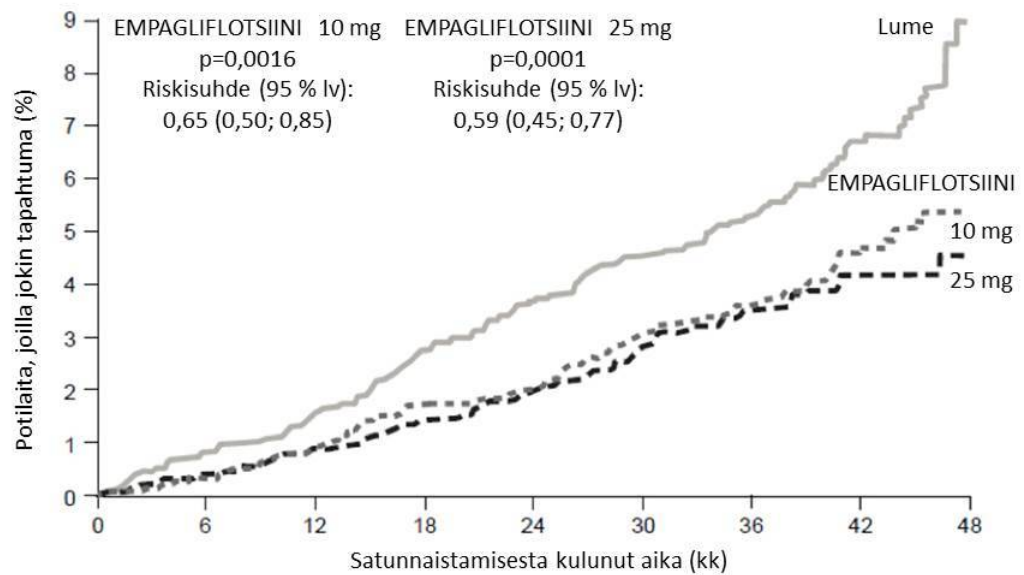
^a Hoidetut potilaat eli potilaat, jotka olivat saaneet vähintään yhden annoksen tutkittavaa lääkettä

^b 10 mg:n ja 25 mg:n empagliflotsiiniannosten yhdistelmä

* Koska tutkimustulokset otettiin mukaan välianalyysiin, sovellettiin kaksipuolista 95,02 %:n luottamusväliä, joka vastaa merkitsevyyttä kuvaavaa p-arvoa < 0,0498.

Kuva 1. Sydän- ja verisuonikuolemaan kulunut aika EMPA-REG OUTCOME -tutkimuksessa

Yksilölliset empagliflotsiiniannokset vs. lume



Potilasmäärä									
EMPAGLIFLOTSIINI 10 mg	2 345	2 327	2 305	2 274	2 055	1 542	1 303	847	201
EMPAGLIFLOTSIINI 25 mg	2 342	2 324	2 303	2 282	2 073	1 537	1 314	875	213
Lume	2 333	2 303	2 280	2 243	2 012	1 503	1 281	825	177

Plasman paastoglukoosi

Neljässä lumekontrolloidussa tutkimuksessa empagliflotsiinihoito monoterapiana tai yhdistelmähoitona metformiinin, pioglitatsonin tai metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa, laski plasman paastoglukoosiarvoa keskimäärin 1,14 mmol/l empagliflotsiini 10 mg:aa saaneilla ja 1,29 mmol/l empagliflotsiini 25 mg:aa saaneilla lähtötilanteesta viikkoon 24 mennessä. Lumelääkkeellä vastaava muutos oli 0,41 mmol/l. Vaikutus säilyi viikolle 76 asti.

Glukoosipitoisuus 2 tuntia aterian jälkeen

Empagliflotsiinihoito yhdistettynä metformiiniin tai metformiiniin ja sulfonyyliureaan alensi kliinisesti merkittävästi 2 tuntia aterian jälkeen mitattua glukoosipitoisuutta (ateriasituskoet) viikolla 24 (yhdistettynä metformiiniin: lumelääke +0,33 mmol/l, empagliflotsiini 10 mg: -2,56 mmol/l, empagliflotsiini 25 mg: -2,48 mmol/l, yhdistettynä metformiiniin ja sulfonyyliureaan: lumelääke -0,13 mmol/l, empagliflotsiini 10 mg: -1,98 mmol/l, empagliflotsiini 25 mg: -2,03 mmol/l).

Potilaat, joiden HbA1c-arvo lähtötilanteessa oli > 10 %

Kolmen faasi 3 -tutkimuksen ennalta määritellyssä yhteisanalysissä avoin hoito empagliflotsiini 25 mg:n annoksella vaikeaa hyperglykemiaa sairastavilla potilailla (N = 184, keskimääräinen lähtötilanteen HbA1c 11,15 %) alensi kliinisesti merkittävästi lähtötilanteen HbA1c-arvoa 3,27 % viikolla 24. Näissä tutkimuksissa ei ollut lumelääkeryhmää tai empagliflotsiini 10 mg -ryhmää.

Paino

Neljän lumekontrolloidun tutkimuksen ennalta määritellyssä yhteisanalysissä empagliflotsiinihoito alensi painoa (-0,24 kg lumelääkettä saaneilla, -2,04 kg empagliflotsiini 10 mg:aa saaneilla ja -2,26 kg

empagliflotsiini 25 mg:aa saaneilla) viikolla 24. Painon lasku säilyi viikolle 52 asti (-0,16 kg lumelääkettä saaneilla, -1,96 kg empagliflotsiini 10 mg:aa saaneilla ja -2,25 kg empagliflotsiini 25 mg:aa saaneilla).

Verenpaine

Empagliflotsiinin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa 12 viikon pituisessa tutkimuksessa, johon osallistui tyyppin 2 diabetesta ja korkeaa verenpainetta sairastavia potilaita, joilla oli käytössään eri diabeteslääkkeitä ja korkeintaan kaksi verenpainetta alentavaa lääkitystä. Empagliflotsiinihoito kerran vuorokaudessa paransi tilastollisesti merkitsevästi HbA1c-arvoa sekä 24 tunnin keskimääräistä systolista ja diastolista verenpainetta ambulatorisessa verenpaineen rekisteröinnissä (Taulukko 11). Empagliflotsiinihoito alensi istuvassa asennossa mitattua systolista ja diastolista verenpainetta.

Taulukko 11: Tehon tulokset viikolla 12 lumekontrolloidussa empagliflotsiinitutkimuksessa, johon osallistui tyyppin 2 diabetesta ja kontrolloimatonta verenpainetta sairastavia potilaita^a

	Lumelääke	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) viikolla 12¹			
Lähtötilanne (keskiarvo)	7,90	7,87	7,92
Muutos lähtötilanteesta ²	0,03	-0,59	-0,62
Ero lumelääkkeeseen ² (95 % lv)		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
Systolinen verenpaine 24 tunnin kohdalla viikolla 12³			
Lähtötilanne (keskiarvo)	131,72	131,34	131,18
Muutos lähtötilanteesta ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Ero lumelääkkeeseen ⁴ (95 % lv)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
Diastolinen verenpaine 24 tunnin kohdalla viikolla 12³			
Lähtötilanne (keskiarvo)	75,16	75,13	74,64
Muutos lähtötilanteesta ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Ero lumelääkkeeseen ⁵ (95 % lv)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

^a Koko analyysijoukko (FAS)

¹ LOCF, glukoositasapainoa parantavan lisähoidon ottamisen jälkeiset arvot on poistettu² Korjattu keskiarvo lähtötilanteen HbA1c-arvoon, lähtötilanteen eGFR-arvoon, maantieteelliseen alueeseen ja verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden lukumäärään nähden

³ LOCF, glukoositasapainoa parantavan lisähoidon ottamisen jälkeiset arvot ja verenpainetta alentavan lisälääkkeen vaihtamisen jälkeiset arvot on poistettu

⁴ Korjattu keskiarvo lähtötilanteen systoliseen verenpaineeseen, lähtötilanteen HbA1c-arvoon, lähtötilanteen eGFR-arvoon, maantieteelliseen alueeseen ja verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden lukumäärään nähden

⁵ Korjattu keskiarvo lähtötilanteen diastoliseen verenpaineeseen, lähtötilanteen HbA1c-arvoon, lähtötilanteen eGFR-arvoon, maantieteelliseen alueeseen ja verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden lukumäärään nähden

* p-arvo < 0,0001

** p-arvo < 0,001

Neljän lumekontrolloidun tutkimuksen ennalta määritellyssä yhteisanalyysissä empagliflotsiinihoito alensi systolista verenpainetta (empagliflotsiini 10 mg:aa saaneilla -3,9 mmHg; empagliflotsiini 25 mg:aa saaneilla -4,3 mmHg) verrattuna lumelääkettä saaneisiin (-0,5 mmHg) ja diastolista verenpainetta (empagliflotsiini 10 mg:aa saaneilla -1,8 mmHg; empagliflotsiini 25 mg:aa saaneilla -2,0 mmHg) verrattuna lumelääkettä saaneisiin (-0,5 mmHg). Verenpaineen aleneminen havaittiin viikolla 24 ja se säilyi viikolle 52 asti.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Jardiance-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän tyyppin 2 diabeteksen hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Empagliflotsiinin farmakokinetiikkaa on kuvattu laajasti terveillä tutkimushenkilöillä ja tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla. Suun kautta annosteltuna empagliflotsiini imeytyi nopeasti, ja huippupitoisuus plasmassa (t_{\max} -arvon mediaani) saavutettiin keskimäärin 1,5 tuntia annoksen jälkeen. Tämän jälkeen pitoisuudet plasmassa alenivat kaksivaiheisesti (nopea jakautumisvaihe ja suhteellisen hidas terminaalinen vaihe). Vakaan tilan keskimääräinen plasman AUC oli 1870 nmol.h ja C_{\max} 259 nmol/l empagliflotsiinin 10 mg:n vuorokausiannoksella ja 4740 nmol.h ja 687 nmol/l empagliflotsiinin 25 mg:n vuorokausiannoksella. Systeeminen empagliflotsiini-altistus lisääntyi suhteessa annokseen. Farmakokineettiset parametrit olivat samanlaisia empagliflotsiinin kerta-annoksen jälkeen ja vakaassa tilassa, mikä viittaa farmakokinetiikan olevan lineaarinen ajan suhteen. Empagliflotsiinin farmakokinetiikassa ei ollut kliinisesti merkittäviä eroja terveiden tutkimushenkilöiden ja tyyppin 2 diabetesta sairastavien potilaiden välillä.

Kun empagliflotsiinia annettiin 25 mg runsasrasvaisen ja kaloripitoisen aterian jälkeen, altistus oli hieman vähäisempää; AUC pieneni noin 16 % ja C_{\max} noin 37 % paastotilanteeseen verrattuna. Havaittua ruoan vaikutusta empagliflotsiinin farmakokinetiikkaan ei pidetty kliinisesti merkittävänä ja empagliflotsiinia voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

Jakautuminen

Näennäisen vakaan tilan jakautumistilavuuden arvioitiin olevan 73,8 litraa perustuen populaatiofarmakokineettiseen analyysiin. Kun terveille tutkimushenkilöille annettiin suun kautta [^{14}C]-empagliflotsiini- ^{14}C -liuosta, punasoluihin jakautui noin 37 % ja plasman proteiineihin sitoutui 86 %.

Biotransformaatio

Empagliflotsiinin merkittäviä metaboliitteja ei havaittu ihmisen plasmassa ja yleisimmät metaboliitit olivat kolme glukuronidikonjugaattia (2-, 3- ja 6-O-glukuronidi). Systeeminen altistuminen jokaiselle metaboliitille oli alle 10 % lääkeaineen kokonaismäärästä. *In vitro* -tutkimustulokset viittaavat siihen, että empagliflotsiinin ensisijainen metaboliareitti ihmisillä on glukuronidaatio uridiini-5'-difosfoglukuronosyyliitransferaasien UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 ja UGT1A9 vaikutuksesta.

Eliminaatio

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella empagliflotsiinin näennäisen terminaalisen eliminaation puoliintumisajan arvioitiin olevan 12,4 tuntia ja näennäinen oraalinen puhdistuma oli 10,6 litraa/tunti. Suun kautta otetun empagliflotsiinin puhdistuma vaihteli tutkimushenkilöiden välillä 39,1 % ja jäännöspitoisuus 35,8 %. Kun empagliflotsiinia otettiin kerran vuorokaudessa, vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutettiin viidennellä annoksella. Vakaassa tilassa havaittiin korkeintaan 22 % kertyminen plasman AUC:n suhteen, mikä oli yhdenmukaista puoliintumisajan kanssa. Kun terveille tutkimushenkilöille annettiin suun kautta [^{14}C]-empagliflotsiini- ^{14}C -liuosta, noin 96 % lääkeaineeseen liittyvästä radioaktiivisuudesta poistui ulosteen mukana (41 %) tai virtsan mukana (54 %). Ulosteeessa suurin osa lääkeaineeseen liittyvästä radioaktiivisuudesta oli muuttumatonta kantälääkettä. Virtsaan erittyneestä lääkeaineeseen liittyvästä radioaktiivisuudesta noin puolet oli muuttumatonta kantälääkettä.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää, kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (eGFR < 30- < 90 ml/min/1,73 m²) ja loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa (ESRD) sairastavilla empagliflotsiinin AUC suureni vastaavasti noin 18 %, 20 %, 66 % ja 48 %, verrattuna tutkimushenkilöihin, joilla oli normaali munuaistoiminta. Empagliflotsiinin huippupitoisuudet plasmassa olivat kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa ja munuaisten vajaatoimintaa/loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa (ESRD) sairastavilla samanlaiset kuin potilailla, joiden munuaistoiminta oli normaali. Empagliflotsiinin huippupitoisuudet plasmassa lievää ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla olivat noin 20 % korkeampia kuin potilailla, joiden munuaistoiminta oli normaali. Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että suun kautta otetun empagliflotsiinin näennäinen puhdistuma aleni yhdessä eGFR:n alenemisen kanssa, mikä lisäsi lääkeainealtistusta.

Maksan vajaatoiminta

Child-Pugh-luokituksen mukaisesti lievää, kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla empagliflotsiinin AUC suureni vastaavasti noin 23 %, 47 % ja 75 %, ja C_{max} vastaavasti 4 %, 23 % ja 48 % verrattuna tutkimushenkilöihin, joiden maksantoiminta oli normaali.

Painoindeksi

Painoindeksillä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta empagliflotsiinin farmakokinetiikkaan populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella. Tässä analyysissä AUC-arvon arvioitiin olevan 5,82 %, 10,4 % ja 17,3 % alempi tutkimushenkilöillä, joiden BMI oli vastaavasti 30, 35 ja 45 kg/m², verrattuna tutkimushenkilöihin, joiden painoindeksi oli 25 kg/m².

Sukupuoli

Sukupuolella ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta empagliflotsiinin farmakokinetiikkaan populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella.

Etninen tausta

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä AUC-arvon arvioitiin olevan 13,5 % korkeampi aasialaisilla, joiden painoindeksi oli 25 kg/m², verrattuna ei-aasialaisiin, joiden painoindeksi oli 25 kg/m².

Iäkkäät potilaat

Iällä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta empagliflotsiinin farmakokinetiikkaan populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella.

Pediatriset potilaat

Empagliflotsiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu pediatrisilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, geenitoksisuutta sekä hedelmällisyyttä ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Jyrsijöillä ja koirilla tehdyissä pitkäaikaisissa toksisuustutkimuksissa toksisuuden merkkejä havaittiin, kun altistukset olivat vähintään kymmenkertaisia empagliflotsiinin kliiniseen annokseen verrattuna. Suurin osa toksisuudesta oli yhdenmukaista glukoosin virtsaan erittymiseen ja elektrolyyttien epätasapainoon liittyvän sekundaarisen farmakologian kanssa, kuten painon ja kehon rasvakudoksen määrän aleneminen, lisääntynyt ravinnon nauttiminen, ripuli, dehydraatio, seerumin glukoosin aleneminen ja muiden lisääntyneeseen proteiinimetaboliaan ja glukoneogeneesiin viittaavien seerumin parametrien lisääntyminen, muutokset virtsassa kuten polyuria ja glukosuria, ja mikroskooppiset muutokset, mukaan lukien mineralisaatio munuaisissa, joissain pehmytkudoksissa ja verisuonikudoksissa. Joillain lajeilla havaittiin mikroskooppisesti liiallisia farmakologisia vaikutuksia munuaisissa kuten munuaistiehyiden laajenemista ja munuaistiehyiden ja -altaan mineralisaatiota.

Näitä havaittiin, kun altistus oli noin nelinkertainen verrattuna kliiniseen AUC-altistukseen empagliflotsiinin 25 mg:n annoksella.

Empagliflotsiini ei ole genotoksinen.

Kahden vuoden mittaisessa karsinogeenisuustutkimuksessa empagliflotsiini ei lisännyt kasvaimien esiintyvyyttä naarasrotilla, jotka saivat korkeintaan 700 mg/kg:n vuorokausiannoksia vastaten keskimäärin 72-kertaista maksimaalista empagliflotsiinin kliinistä AUC-altistusta. Urosrotilla hoitoon liittyviä hyvänlaatuisia vaskulaarisia proliferatiivisia leesioita (hemangioomia) havaittiin mesentereisessä imusolmukkeessa suurimmilla annoksilla, mutta ei annoksella 300 mg/kg/vrk, joka vastaa keskimäärin 26-kertaista maksimaalista kliinistä empagliflotsiinaltistusta. Kiveksissä olevien interstitiaalisten kasvainten esiintyvyys rotilla oli suurempi 300 mg/kg/vrk ja tätä suuremmilla annoksilla, mutta ei 100 mg/kg/vrk annoksella, joka vastaa keskimäärin 18-kertaista maksimaalista kliinistä empagliflotsiinaltistusta. Molemmat kasvaimet ovat yleisiä rotilla eivätkä ne todennäköisesti ole merkityksellisiä ihmisille.

Empagliflotsiini ei lisännyt kasvaimien esiintyvyyttä naarashiirillä, jotka saivat korkeintaan 1 000 mg/kg:n vuorokausiannoksia, joka vastaa keskimäärin 62-kertaista maksimaalista kliinistä empagliflotsiinaltistusta. Empagliflotsiini aiheutti munuaisen kasvaimia uroshiirillä 1 000 mg/kg:n vuorokausiannoksilla, mutta ei 300 mg/kg:n vuorokausiannoksilla, joka vastaa keskimäärin 11-kertaista maksimaalista kliinistä empagliflotsiinaltistusta. Näiden kasvainten ilmaantuvuus on riippuvainen uroshiirten luontaisesta munuaispatologiasta ja metaboliareitistä, jotka eivät heijasta munuaispatologiaa ja metaboliareittiä ihmisessä. Uroshiirten munuaiskasvaimia ei pidetä merkityksellisinä ihmisille.

Ihmisen terapeuttista annosta riittävästi suuremmilla altistustasoilla empagliflotsiinilla ei ollut haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen tai varhaiseen alkionkehitykseen. Organogeneesivaiheen aikana annettu empagliflotsiini ei ollut teratogeeninen. Ainoastaan emolle toksisina annoksina empagliflotsiini aiheutti myös taipuneita raajan luita rotalla ja lisäsi alkioiden menetystä kanilla.

Rotilla tehdyissä pre- ja postnataalitoksisuustutkimuksissa havaittiin poikasten painonnousun vähenevän, kun emo altistettiin annoksille, jotka vastasivat keskimäärin 4-kertaista maksimaalista kliinistä empagliflotsiinaltistusta. Vastaavaa vaikutusta ei havaittu systeemisellä altistumisannoksella, joka vastasi maksimaalista kliinistä empagliflotsiinaltistusta. Tämän löydöksen merkitys ihmisille on epäselvä.

Nuorilla rotilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa, jossa empagliflotsiinia annosteltiin 21 päivän iästä 90 päivän ikään, nuorilla rotilla havaittiin hyvin vähäistä tai lievää, ei haittavaikutukseksi luokiteltavaa munuaistiehyiden ja munuaisaltaan laajentumaa ainoastaan annoksella 100 mg/kg/vrk, joka on suunnilleen 11-kertainen annos kliiniseen 25 mg:n enimmäisannokseen nähden. Näitä löydöksiä ei enää 13 viikon lääkkeettömän toipumisjakson jälkeen havaittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin

Laktoosimonohydraatti

Mikrokiteinen selluloosa

Hydroksipropyyliselluloosa

Kroskarmelloosinatrium

Kolloidinen vedetön piidioksidi

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E171)
Talkki
Makrogoli (400)
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Perforoidut yksittäispakatut PVC/alumiiniläpipainopakkaukset koteloissa.
Pakkauskoot 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 ja 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Jardiance 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

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 kalvopäällysteiset tabletit

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22 toukokuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

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

Lääkevalmisteiden painetuissa pakkausselosteissa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvun haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jardiance 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
empagliflotsiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 10 mg empagliflotsiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia, katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
14 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
28 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
70 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Jardiance 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT
LÄPIPAINOPAKKAUS (PERFOROITU)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jardiance 10 mg tabletit
empagliflotsiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jardiance 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
empagliflotsiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 25 mg empagliflotsiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia, katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
14 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
28 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
70 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Jardiance 25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS (PERFOROITU)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jardiance 25 mg tabletit
empagliflotsiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Jardiance 10 mg kalvopäällysteiset tabletit Jardiance 25 mg kalvopäällysteiset tabletit empagliflotsiini

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Jardiance on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Jardiance-valmistetta
3. Miten Jardiance-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Jardiance-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Jardiance on ja mihin sitä käytetään

Jardiance sisältää vaikuttavana aineena empagliflotsiinia, joka toimii estämällä munuaisissa olevan proteiinin toimintaa. Tämän proteiinin nimi on natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2 (SGLT2). Kun veri suodattuu munuaisissa, SGLT2 lisää glukoosin takaisinimeytymistä verenkiertoon ja glukoosin erittyminen virtsaan estyy. Kun tämän proteiinin toiminta estetään tällä lääkkeellä, glukoosi (verensokeri), natrium (suola) ja vesi poistuvat virtsan mukana. Tällöin myös verensokeriarvot, jotka ovat liian korkeita tyypin 2 diabeteksen vuoksi, laskevat.

- Jardiance-valmistetta käytetään tyypin 2 diabeteksen hoitoon (vähintään 18-vuotiailla) aikuispotilailla, jos diabetesta ei saada riittävästi hallintaan ruokavaliolla ja liikunnalla.
- Jardiance-valmistetta voidaan käyttää ainoana lääkkeenä potilailla, jotka eivät voi käyttää metformiinia (toinen diabeteslääke).
- Jardiance-valmistetta voidaan käyttää diabeteksen hoidossa myös yhdessä muiden diabeteslääkkeiden kanssa. Nämä voivat olla suun kautta otettavia lääkkeitä tai pistoksena annettavia lääkkeitä, kuten insuliinia.

On tärkeää, että jatkat ruokavali- ja liikuntasuunnitelman noudattamista lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan ohjeiden mukaisesti.

Mikä tyypin 2 diabetes on?

Tyypin 2 diabetes on tauti, joka johtuu sekä geneistäsi että elämäntyylistäsi. Jos sinulla on tyypin 2 diabetes, haimasi ei tuota tarpeeksi insuliinia verensokerin hallintaan, eikä kehosi kykene käyttämään omaa insuliiniaan tehokkaasti. Tämä johtaa korkeaan verensokeriin, josta voi olla seurauksena terveysongelmia kuten sydäntauti, munuaistauti, sokeus ja raajojen huono verenkierto.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Jardiance-valmistetta

Älä ota Jardiance-valmistetta:

- jos olet allerginen empagliflotsiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat tätä lääkettä ja hoidon aikana:

- siitä, miten voit välttää elimistön kuivumista.
- jos sinulla on tyypin 1 diabetes. Tässä yleensä nuorella iällä puhkeavassa diabetestyyppissä elimistö ei tuota yhtään insuliinia.
- jos sinulla ilmenee nopeaa painonlaskua, pahoinvointia tai oksentelua, vatsakipua, voimakasta janoa, nopeaa ja syvää hengitystä, sekavuutta, epätavallista uneliaisuutta tai väsymystä, makealta tuoksuvaa hengitystä, makeaa tai metallista makua suussa tai muutoksia virtsan tai hien hajussa, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan. Nämä oireet saattavat olla merkki diabeettisesta ketoasidoosista. Se on sairaustila, joka voi ilmaantua diabeteksen yhteydessä, jos virtsan tai veren ketoainepitoisuus on kohonnut, mikä havaitaan laboratoriotutkimuksissa. Diabeettisen ketoasidoosin riskiä saattavat suurentaa pitkittynyt paasto, liiallinen alkoholinkäyttö, kuivuminen, insuliiniannoksen äkillinen pienentäminen tai suuren leikkauksen tai vakavan sairauden takia suurentunut insuliinin tarve.
- jos sinulla on vakava munuaissairaus. Lääkäri saattaa pyytää sinua ottamaan jotakin toista lääkettä.
- jos olet 75-vuotias tai vanhempi, sillä lääkkeestä aiheutuva lisääntynyt virtsan erityis voi vaikuttaa kehosi nestetasapainoon ja lisätä nestehukan riskiä. Mahdolliset nestehukan oireet on lueteltu kohdan 4, ”Mahdolliset haittavaikutukset”, alakohdassa ”elimistön kuivuminen”.
- jos olet 85-vuotias tai vanhempi, sillä et saa aloittaa Jardiance-hoitoa.
- jos voit huonosti, sinulla on ripuli tai kuumetta, tai et pysty syömään tai juomaan. Tällöin sinulle voi kehittyä nestehukka. Lääkäri saattaa haluta sinun lopettavan Jardiance-valmisteen käytön, kunnes toivot, jotta et menetä liikaa nestettä kehosta.
- jos sinulla on vakava munuais- tai virtsatieinfektio, johon liittyy kuume. Lääkäri saattaa haluta sinun lopettavan Jardiance-valmisteen käytön, kunnes olet parantunut.

Jalkojen hoito

Kuten kaikkien diabetespotilaiden kohdalla, on tärkeää, että tarkastat jalkasi säännöllisesti ja noudatat niitä jalkojen hoitamista koskevia neuvoja, joita olet terveydenhuollon ammattilaiselta saanut.

Virtsan glukoosipitoisuus

Tämän lääkkeen toimintatavan vuoksi virtsan glukoosimääritys on positiivinen lääkkeen käytön aikana.

Lapset ja nuoret

Jardiance-valmistetta ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, koska sitä ei ole tutkittu näillä potilailla.

Muut lääkevalmisteet ja Jardiance

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

On tärkeää kertoa lääkärille:

- Jos käytät nesteenpoistolääkettä (diureettia). Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Jardiancen käytön. Mahdolliset liiallisen nestehukan oireet on lueteltu kohdassa 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”.

- Jos käytät muita verensokeria alentavia lääkkeitä, kuten insuliinia tai sulfonyyliureaa. Lääkäri saattaa haluta pienentää näiden lääkkeiden annosta, jotta verensokeripitoisuutesi ei laske liian matalalle (hypoglykemia).

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Älä käytä Jardiance-valmistetta, jos olet raskaana. Ei tiedetä, haittaako Jardiance sikiötä. Älä käytä Jardiance-valmistetta, jos imetät. Ei tiedetä, erittykö Jardiance rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jardiance-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Käytettäessä tätä lääkevalmistetta yhdessä muiden, sulfonyyliureoiksi kutsuttujen lääkkeiden ja/tai insuliinin kanssa veren sokeripitoisuus voi laskea liian matalaksi (hypoglykemia). Tämä voi aiheuttaa oireina mm. vapinaa, hikoilua ja näkökyvyn muutoksia, ja voi siten vaikuttaa kykyysi ajaa ja käyttää koneita. Älä aja tai käytä mitään työkaluja tai koneita, jos sinua huimaa Jardiance-valmisteen ottamisen aikana.

Jardiance sisältää laktoosia.

Jardiance sisältää laktoosia (maitosokeria). Jos lääkäri on kertonut sinulle, että et siedä joitakin sokereita, käänny lääkärin puoleen ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Jardiance-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon lääkettä otetaan

- Jardiance-valmisteen aloitusannos on yksi 10 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa. Lääkäri päättää, suurennetaanko annoksesi 25 mg:aan kerran vuorokaudessa.
- Lääkäri saattaa rajata annoksen 10 mg:aan kerran vuorokaudessa, jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä.
- Lääkäri määrää sinulle sopivan annoksen. Älä muuta annosta, ellei lääkäri ole näin määrännyt.

Tämän lääkkeen ottaminen

- Niele tabletti kokonaisena veden kanssa.
- Voit ottaa tabletin ruoan kanssa tai ilman.
- Tabletti voidaan ottaa mihin aikaan tahansa päivästä. Yritä ottaa tabletti kuitenkin aina samaan aikaan joka päivä. Tämä auttaa sinua muistamaan tabletin oton.

Lääkäri voi määrätä Jardiance-valmistetta yhdessä toisen diabeteslääkkeen kanssa. Muista ottaa kaikki lääkkeet lääkärin antaman ohjeen mukaan, jotta saat niistä terveytesi kannalta parhaan tuloksen.

Ruokavalio ja liikunta auttavat kehoasi käyttämään verensokerin paremmin. On tärkeää, että noudatat lääkärin suosittelemaa ruokavaliota ja liikuntaohjelmaa, kun käytät Jardiance-valmistetta.

Jos otat enemmän Jardiance-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Jardiance-valmistetta kuin sinun pitäisi, käänny heti lääkärin puoleen tai mene heti sairaalaan. Ota lääkepakkaus mukaan.

Jos unohdat ottaa Jardiance-valmistetta

Jos unohdat ottaa tabletin, toimi sen mukaan, miten pitkä aika on seuraavan annoksen ottamiseen.

- Jos seuraavan annoksen ottamiseen on vähintään 12 tuntia, ota Jardiance-annos heti kun muistat. Ota sitten seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Jos seuraavan annoksen ottamiseen on alle 12 tuntia, jätä unohtunut annos ottamatta. Ota sitten seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Älä ota kaksinkertaista Jardiance-annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Jardiance-valmisteen käytön

Älä lopeta Jardiance-valmisteen ottamista keskustelematta ensin lääkärin kanssa. Verensokeriarvosii voi nousta, kun lopetat Jardiance-valmisteen käytön.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ota suoraan yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan, jos sinulla ilmenee jokin näistä haittavaikutuksista:

Diabeettinen ketoasidoosi, ilmenee harvoin (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta)

Nämä ovat diabeettisen ketoasidoosin oireita (ks. myös kohta 2, Varoitukset ja varotoimet):

- virtsan tai veren ketoainepitoisuuden kohoaminen
- nopea painonlasku
- pahanolon tunne tai pahoinvointi
- vatsakipu
- voimakas jano
- nopea ja syvä hengitys
- sekavuus
- epätavallinen uneliaisuus tai väsymys
- makealta tuoksuva hengitys, makea tai metallinen maku suussa tai muutos virtsan tai hien hajussa.

Tätä voi esiintyä veren glukoosipitoisuudesta huolimatta. Lääkäri saattaa päättää keskeyttää Jardiance-hoidon väliaikaisesti tai pysyvästi.

Käänny lääkärin puoleen mahdollisimman pian, jos huomaat seuraavia haittavaikutuksia:

Matala verensokeri (hypoglykemia), hyvin yleinen (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

Jos otat Jardiance-valmistetta jonkin muun verensokeria alentavan lääkkeen, kuten sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, riskisi saada matala verensokeri on suurempi. Matalan verensokerin merkkejä saattavat olla mm:

- vapina, hikoilu, hyvin ahdistunut tai sekava olo, nopea syke
- liiallinen nälkä, päänsärky

Lääkärisi kertoo sinulle kuinka matalaa verensokeripitoisuutta hoidetaan ja mitä tulee tehdä, jos edellä mainittuja merkkejä ilmenee. Jos sinulla on matalan verensokerin oireita, syö glukoositabletteja, sokeripitoinen välipala tai juo hedelmämehua. Mittaa verensokerisi, jos mahdollista, ja lepää.

Virtsatieinfektio, yleinen (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

Virtsatieinfektion merkkejä ovat:

- polttava tunne virtsatessa
- samean näköinen virtsa

- kipu lantiossa tai keskiselässä (kun munuaiset ovat tulehtuneet)

Voimakas virtsaamistarve tai usein toistuva virtsaaminen saattavat johtua Jardiance-valmisteen toimintatavasta. Nämä oireet voivat olla myös virtsatieinfektion oireita. Jos havaitset näiden oireiden lisääntyvän, sinun tulee myös käyä lääkäriin puoleen.

Elimistön kuivuminen, melko harvinainen (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

Elimistön kuivumiseen ei liity erityisiä oireita, mutta niitä voivat olla mm:

- epätavallinen jano
- huimaus tai heitehuimaus seistessä
- pyörtyminen tai tajunnan menetys

Muita haittavaikutuksia Jardiance-valmistetta käytettäessä:

Yleinen

- sukuelinten hiivainfektio (sammias)
- virtsamäärän lisääntyminen tai tihentynyt virtsaamistarve
- kutina
- jano
- verikokeissa saattaa näkyä muutoksia veren rasvapitoisuuksissa (kolesterolissa)

Melko harvinainen

- ponnistaminen tai kipu virtsarakon tyhjentyessä
- verikokeissa saattaa näkyä munuaisten toimintaan liittyviä muutoksia (kreatiniini tai urea)
- verikokeissa saattaa näkyä veren punasolunäärän (hematokriitin) kohoamista

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkäriin tai apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkauselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Jardiance-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat että pakkaus on vaurioitunut tai näyttää avatulta.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Jardiance sisältää

- Vaikuttava aine on empagliflotsiini.
 - Yksi tabletti sisältää 10 mg tai 25 mg empagliflotsiinia.
- Muut aineet ovat:

- tablettiydin: laktoosimonohydraatti (ks. kohdan 2 lopusta ”Jardiance sisältää laktoosia”), mikrokiteinen selluloosa, hydroksipropyyliselluloosa, kroskarmelloosinatrium, kolloidinen vedetön piidioksidi, magnesiumstearaatti
- kalvopäällyste: hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), talkki, makrogoli (400), keltainen rautaoksidi (E172)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Jardiance 10 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat pyöreitä, vaaleankeltaisia, kaksoiskuperia ja viistoreunaisia. Toisella puolella on merkintä "S10" ja toisella puolella Boehringer Ingelheimin logo. Tablettien halkaisija on 9,1 mm.

Jardiance 25 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat soikeita, vaaleankeltaisia ja kaksoiskuperia. Toisella puolella on merkintä "S25" ja toisella puolella Boehringer Ingelheimin logo. Tabletti on 11,1 mm pitkä ja 5,6 mm leveä.

Jardiance-tabletteja on saatavana yksittäispakatuissa perforoiduissa PVC/alumiini läpipainopakkauksissa. Kotelot sisältävät 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 ja 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä maassasi.

Myyntiluvan haltija

Boehringer Ingelheim International GmbH
 Binger Strasse 173
 D-55216 Ingelheim am Rhein
 Saksa

Valmistaja

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

Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε.
 5th km Paiania – Markopoulo
 Koropi Attiki, 19400
 Kreikka

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.

Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Eesti filiaal

Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.

Tel: +34 93 404 51 00

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.

Tél: +33 3 26 50 45 33

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.

Tel: +385 1 2444 600

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Lietuvos filialas

Tel.: +370 37 473 922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Magyarországi Fióktelepe

Tel.: +36 1 299 89 00

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.

Tel: +44 1344 424 600

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.

Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS

Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Tel: +43 1 80 105-0

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.

Tel.: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.

Tel: +351 21 313 53 00

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Viena - Sucursala București

Tel: +40 21 302 28 00

Ireland

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Liite IV
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) estäjiä käytetään ruokavalioon ja liikuntaan yhdistettynä tyypin 2 diabeteksen hoitoon joko yksinään tai yhdessä muiden diabeteslääkkeiden kanssa.

Kanagliflotsiinin myyntiluvan haltija ilmoitti Euroopan lääkevirastolle maaliskuussa 2016, että kanagliflotsiinilla hoidetuilla potilailla alaraajaan liittyvien amputaatioiden määrä oli lähes kaksinkertaistunut verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin meneillään olleessa kardiovaskulaarisia tapahtumia koskevassa tutkimuksessa (CANVAS), jota myyntiluvan haltija rahoitti. Lisäksi meneillään olleen munuaistutkimuksen (CANVAS-R), jonka populaatio oli samanlainen kuin CANVAS-tutkimuksessa, analyysi osoitti amputaatiotapahtumiin liittyvää numeerista epätasapainoa.

Euroopan lääkeviraston saamien tietojen lisäksi CANVAS- ja CANVAS-R-tutkimusten riippumaton seurantar ryhmä (IDMC), jolla on käytettävissään kaikki sokkouttamattomat kardiovaskulaariset tulokset ja turvallisuustiedot, suositteli, että tutkimusta pitäisi jatkaa ja että on ryhdyttävä toimiin tämän mahdollisen riskin pienentämiseksi ja että tutkimuspotilaille on tiedotettava riittävästi tästä riskistä.

Euroopan komissio aloitti 15. huhtikuuta 2016 asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa (PRACia) pyydettiin arvioimaan kanagliflotsiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhdetta sekä arvioimaan, koskeeko tämä ongelma lääkeluokkaa, ja antamaan 31. maaliskuuta 2017 mennessä suosituksen siitä, olisiko asiaan liittyvät myyntiluvat säilytettävä, olisiko niitä muutettava vai olisiko ne peruutettava väliaikaisesti tai kokonaan. Lisäksi komiteaa pyydettiin pohtimaan, ovatko väliaikaiset toimet tarpeen näiden lääkevalmisteiden turvallisen ja tehokkaan käytön varmistamiseksi.

Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu kirje (DHPC) lähetettiin 2. toukokuuta 2016, ja siinä terveydenhuollon ammattilaisille tiedotettiin, että kanagliflotsiinia koskevassa kliinisessä tutkimuksessa oli havaittu alaraajaan liittyvien (pääasiassa varpaan) amputaatioiden kaksinkertainen esiintymistiheys. Lisäksi kirjeessä korostettiin, että on tärkeää muistuttaa potilaille tavanomaisen ehkäisevän jalkahoidon merkityksestä. Kirjeessä terveydenhuollon ammattilaisia pyydettiin myös harkitsemaan hoidon lopettamista potilailla, joille kehittyy amputaatiota ennakoivia tapahtumia.

PRAC katsoi myös, ettei luokkavaikutusta voida sulkea pois, koska kaikkien SGLT2:n estäjien vaikutusmekanismi on sama ja koska mahdollista mekanismia, joka johtaa suurentuneeseen amputaatorisktiin, ei tunneta, ja koska tällä hetkellä ei voida myöskään määrittää vain kanagliflotsiinia sisältäviin lääkkeisiin liittyvää perimmäistä syytä. Näin ollen Euroopan komissio pyysi 6. heinäkuuta 2016, että menettelyä laajennettaisiin koskemaan kaikki SGLT2:n estäjien luokkaan kuuluvat myyntiluvan saaneet valmisteet.

Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

Arvioituaan kaikki saatavilla olevat tiedot PRAC katsoi, että CANVAS- ja CANVAS-R-tutkimuksissa amputaatioita koskevien tietojen lisääntyminen vahvistaa kanagliflotsiiniin liittyvän amputaatoriskin suurenemisen ja että on epätodennäköistä, että kanagliflotsiinin yhteydessä havaitun amputaatoriskin ero lumelääkkeeseen verrattuna olisi sattumanvarainen löydös. Lisäksi PRAC totesi, että tietoa amputaatiotapahtumista dapagliflotsiinia ja empagliflotsiinia sisältävien lääkkeiden kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisestä valvonnasta joko ei ole saatavana yhtä paljon kuin kanagliflotsiinia sisältävistä lääkkeistä tai näiden tutkimusten tiedonkeruussa on ollut joitakin rajoituksia.

PRAC katsoi myös, ettei tällä hetkellä ole mahdollista määrittää amputaatoriskissä havaitun epätasapainon perimmäistä syytä, joka liittyisi nimenomaan kanagliflotsiinia sisältäviin lääkkeisiin mutta ei muihin saman luokan valmisteisiin. Kaikkien luokan valmisteiden vaikutustapa on sama, eikä mitään sellaista mekanismia ole vahvistettu, joka liittyisi vain kanagliflotsiiniin. Näin ollen vaikutustapa, jonka perusteella olisi mahdollista saada käsitys riskissä olevista potilaista, on edelleen epäselvä.

PRAC totesi, että suurentunut amputaatoriski on käynyt ilmi tähän mennessä vain kanagliflotsiinin yhteydessä, mutta dapagliflotsiinista on yhä meneillään laaja kardiovaskulaarisia tuloksia koskeva tutkimus (DECLARE), eikä päättyneessä laajassa kardiovaskulaarisia tuloksia koskevassa tutkimuksessa, joka tehtiin empagliflotsiinista (EMPA-REG), käsitelty amputaatiotapahtumia järjestelmällisesti. Näin ollen sitä, onko suurentunut amputaatoriski luokkavaikutus vai ei, ei voida tällä hetkellä vahvistaa.

Kaikkien toimitettujen tietojen ja edellä esitetyn perusteella PRAC katsoi, että edellä lueteltujen valmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, mutta että kaikkien hyväksytyjen SGLT2:n estäjien valmistetietoja on muutettava lisäämällä niihin tietoa alaraajaan liittyvien amputaatioiden riskistä. Lisäksi riskinhallintasuunnitelmaan on lisättävä maininta lääketurvatoiminnan lisätoimista. Suunnitelmien mukaan CANVAS- ja CANVAS-R-tutkimukset valmistuvat vuonna 2017 ja CREDENCE- ja DECLARE-tutkimukset vuonna 2020. Näiden tutkimusten sokkouttamisen purkamisen jälkeisestä lopullisesta analyysistä saadaan lisätietoa SGLT2:n estäjien hyöty-riskisuhteesta etenkin alaraajaan liittyvien amputaatioiden riskin osalta.

Perusteet lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suositukselle

Ottaen huomioon, että

- PRAC aloitti asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski liitteessä A lueteltuja valmisteita;
- PRAC arvioi kaikki myyntiluvan haltijoiden toimittamat tiedot, jotka koskivat alaraajaan liittyvien amputaatioiden riskiä natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2:n) estäjillä hoidetuilla tyypin 2 diabetes mellitusta sairastavilla potilailla;
- PRAC totesi, että CANVAS- ja CANVAS-R-tutkimuksista saatavilla olevat tiedot amputoinneista vahvistavat, että kanagliflotsiinihoito saattaa vaikuttaa alaraajaan, pääasiassa varpaisiin, liittyvän amputaation suurentuneeseen riskiin;
- PRAC katsoi myös, että vaikutusmekanismi, jonka perusteella voitaisiin ymmärtää, ketkä potilaat ovat riskissä, on yhä epäselvä;
- PRACin mukaan tällä hetkellä ei ole mahdollista määrittää amputaatoriskissä havaitun epätasapainon perimmäistä syytä, joka liittyisi nimenomaan kanagliflotsiinia sisältäviin lääkkeisiin mutta ei muihin saman luokan valmisteisiin;
- PRAC totesi, että tietoa amputaatiotapahtumista dapagliflotsiinia ja empagliflotsiinia sisältävien lääkkeiden kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisestä valvonnasta joko ei ole saatavana yhtä paljon kuin kanagliflotsiinia sisältävistä lääkkeistä tai tiedonkeruussa näistä tapahtumista on ollut joitakin rajoituksia;
- PRAC katsoi näin ollen, että riskissä voi olla kyse mahdollisesta luokkavaikutuksesta;
- Koska yleisten amputaatioon liittyvien riskitekijöiden lisäksi ei voitu määrittää mitään erityisiä tapahtumiin mahdollisesti vaikuttavia riskitekijöitä, PRAC suositteli, että potilaita on

ohjeistettava huolehtimaan tavanomaisesta ehkäisevästä jalkahoidosta ja riittävästä nesteytyksestä amputaation estämiseksi;

- PRAC katsoi, että maininta alaraajaan liittyvän amputaation riskistä on lisättävä kaikkien liitteessä A lueteltujen valmisteiden valmistetietoihin varoitukseksi, jolla terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille korostetaan tavanomaisen ehkäisevän jalkahoidon tärkeyttä. Kanagliflotsiinia koskeva varoitus sisältää myös tiedon siitä, että jos potilaalle kehittyy amputaatiota ennakoivia tapahtumia, on harkittava hoidon lopettamista. Kanagliflotsiin osalta alaraajaan (pääasiassa varpasiin) liittyvät amputaatiot on sisällytetty valmistetietojen haittavaikutuksia käsittelevään kohtaan;
- Lisäksi PRAC totesi, että kliinisistä tutkimuksista on kerättävä lisätietoa amputaatiotapahtumista asianmukaisten tapauselostelomakkeiden ja markkinoille tulon jälkeisten tapahtumien osalta seurantakyselyjen avulla sekä käyttämällä yleisiä MedDRAn suosittamia termiluetteloja amputaatiota ennakoivien tapahtumien osalta ja tekemällä asianmukaisia meta-analyyssejä laajoista tutkimuksista ja kardiovaskulaarisia tuloksia käsittelevistä tutkimuksista. Kaikki riskinhallintasuunnitelmat on päivitettävä vastaavasti asianmukaisen muutosmenettelyn kautta ja toimitettava viimeistään kuukauden kuluttua Euroopan komission päätöksestä;

Näin ollen PRAC katsoi, että liitteessä A määritettyjen SGLT2:n estäjiä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset ja kunhan riskinhallintasuunnitelmaan lisätään lääketurvatoimintaan liittyvät lisätoimet.

PRAC suositteli myyntilupien ehtojen muuttamista kaikkien edellä lueteltujen ja liitteessä A mainittujen lääkevalmisteiden osalta, joiden valmisteyhteenvetojen ja pakkausselosteiden asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset esitetään PRACin suosituksen liitteessä III.

Lääkevalmistekomitean lausunto

Arvioituaan lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksen lääkevalmistekomitea hyväksyy lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean yleiset johtopäätökset ja suosituksen perusteet.

Päätelmät

Lääkevalmistekomitea katsoo, että Invokana-, Vokanamet-, Forxiga-, Edistride-, Xigduo-, Ebymect-, Jardiance- ja Synjardy-lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde on edelleen suotuisa edellyttäen, että valmistetietoihin tehdään edellä kuvatut muutokset.

Lääkevalmistekomitea suosittelee, että Invokanan, Vokanametin, Forxigen, Edistriden, Xigduon, Ebymectin, Jardiancen ja Synjardyn myyntiluvan ehtoja muutetaan.