

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Jardiance 10 mg filmuhúðaðar töflur  
Jardiance 25 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Jardiance 10 mg filmuhúðaðar töflur  
Hver tafla inniheldur 10 mg empagliflozin.

Hjálparefni með þekkta verkun  
Hver tafla inniheldur laktósaeinhýdrat sem jafngildir 154,3 mg af vatnsfríum laktósa.

Jardiance 25 mg filmuhúðaðar töflur  
Hver tafla inniheldur 25 mg empagliflozin.

Hjálparefni með þekkta verkun  
Hver tafla inniheldur laktósaeinhýdrat sem jafngildir 107,4 mg af vatnsfríum laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Jardiance 10 mg filmuhúðaðar töflur  
Kringlótt, fölgul, tvíkúpt, filmuhúðuð tafla með skáskornum brúnum með „S10“ ígreypu á annarri hliðinni og kennimerki Boehringer Ingelheim á hinni (þvermál töflu: 9,1 mm).

Jardiance 25 mg filmuhúðaðar töflur  
Sporöskjulaga, fölgul, tvíkúpt, filmuhúðuð tafla með „S25“ ígreypu á annarri hliðinni og kennimerki Boehringer Ingelheim á hinni (lengd töflu: 11,1 mm, breidd töflu: 5,6 mm).

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

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

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

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

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

### Skammtar

Ráðlagður upphafsskammtur er 10 mg af empagliflozini einu sinni á sólarhring við einlyfjameðferð og viðbótarmeðferð í samsetningu með öðrum lyfjum til meðferðar við sykursýki. Ef þörf er á betri blóðsykurstjórnun hjá sjúklingum sem þola empagliflozin 10 mg einu sinni á sólarhring og eru með áætlaðan gaukulsíunarhraða (eGFR)  $\geq 60$  ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> má auka skammtinn í 25 mg einu sinni á sólarhring. Hámarksskammtur á sólarhring er 25 mg (sjá hér á eftir og kafla 4.4).

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

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Vegna verkunarháttar empagliflozins er verkun þess á blóðsykurinn háð nýrnastarfsemi. Ekki þarf að aðlaga skammta fyrir sjúklinga með eGFR  $\geq 60$  ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> eða kreatínínúthreinsun (CrCl)  $\geq 60$  ml/mín.

Ekki skal hefja meðferð með empagliflozini hjá sjúklingum sem eru með eGFR  $< 60$  ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> eða kreatínínúthreinsun  $< 60$  ml/mín. Hjá sjúklingum sem þola empagliflozin en eGRF er stöðugt undir 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> eða kreatínínúthreinsun er stöðugt undir 60 ml/mín., skal aðlaga skammt empagliflozins að eða halda honum óbreyttum sem 10 mg einu sinni á sólarhring. Hætta skal meðferð með empagliflozini hjá sjúklingum sem eru stöðugt með eGRF undir 45 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> eða kreatínínúthreinsun stöðugt undir 45 ml/mín. (sjá kafla 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Ekki skal nota empagliflozin hjá sjúklingum sem eru með nýrnasjúkdóm á lokastigi eða sjúklingum sem eru í skilun þar sem ekki er gert ráð fyrir að empagliflozin skili árangri hjá slíkum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

#### *Skert lifrarstarfsemi*

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

#### *Aldraðir*

Ekki þarf að aðlaga skammta með tilliti til aldurs. Taka skal tillit til aukinnar hættu á blóðrúmmálsskerðingu hjá sjúklingum sem eru 75 ára og eldri (sjá kafla 4.4 og 4.8). Ekki er ráðlagt að hefja meðferð með empagliflozini hjá sjúklingum sem eru 85 ára og eldri vegna takmarkaðrar reynslu af meðferð (sjá kafla 4.4).

#### *Börn*

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

### Lyfjagjöf

Kyngja á töflunum heilum með vatni, með eða án matar. Ef skammtur gleymist á að taka hann um leið og sjúklingurinn man eftir því. Ekki má taka tvo skammta sama daginn.

## 4.3 Frábendingar

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

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Almennt

Jardiance á ekki að nota hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 eða til meðferðar við ketónblóðsýringu af völdum sykursýki.

##### Ketónblóðsýring af völdum sykursýki

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

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

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

Gera skal hlé á meðferð hjá sjúklingum sem eru lagðir inn á sjúkrahús vegna meiri háttar skurðaðgerða eða alvarlega og bráðra veikinda. Í báðum tilfellum má hefja meðferð með empagliflozini á ný þegar ástand sjúklings er orðið stöðugt.

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

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

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

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun empagliflozins hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 og ekki á að nota empagliflozin til meðhöndla sjúklinga með sykursýki af tegund 1. Takmörkuð gögn úr klínískum rannsóknum benda til þess að ketónblóðsýring sé algeng þegar sjúklingar með sykursýki af tegund 1 eru meðhöndlaðir með SGLT2-hemlum.

##### Skert nýrnastarfsemi

Ekki skal hefja meðferð með Jardiance hjá sjúklingum sem eru með eGFR undir 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> eða ef kreatínínúthreinsun er undir 60 ml/mín. Hjá sjúklingum sem þola empagliflozin en eGRF er stöðugt undir 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> eða kreatínínúthreinsun <60 ml/mín., skal aðlaga skammt empagliflozins að eða halda honum óbreyttum sem 10 mg einu sinni á sólarhring. Hætta skal meðferð með empagliflozini hjá sjúklingum sem eru stöðugt með eGRF undir 45 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> eða ef kreatínínúthreinsun er stöðugt undir 45 ml/mín. Ekki skal nota empagliflozin hjá sjúklingum sem eru með nýrnasjúkdóm á lokastigi eða sjúklingum í skilun, þar sem ekki er gert ráð fyrir að það skili árangri fyrir slíka sjúklinga (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Eftirlit með nýrnastarfsemi

Vegna verkunarháttar empagliflozins er verkun þess á blóðsykurinn háð nýrnastarfsemi. Því er ráðlagt að meta nýrnastarfsemi samkvæmt eftirfarandi:

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

#### Lifrarskaði

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

#### Hækkun blóðkornaskil

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

#### Aldraðir

Áhrif empagliflozins á útskilnað glúkósa með þvagi tengjast þvagaukningu vegna osmósu, sem getur haft áhrif á vökvajafnvægi. Sjúklingar sem eru 75 ára og eldri geta verið í aukinni hættu á blóðrúmmálsskerðingu. Fleiri sjúklingar sem fengu meðferð með empagliflozini fengu aukaverkanir tengdar blóðrúmmálsskerðingu samanborið við þá sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.8). Því skal hafa sérstakt eftirlit með vökvainntekt þeirra ef um er að ræða samhliðagjöf með lyfi sem getur valdið blóðrúmmálsskerðingu (t.d. þvagræsilyfi, ACE-hemlum). Reynsla af meðferð sjúklinga 85 ára og eldri er takmörkuð. Ekki er ráðlagt að hefja meðferð með empagliflozini hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2).

#### Hætta á blóðrúmmálsskerðingu

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

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

#### Þvagfærasýkingar

Í safni tvíblindra, 18 til 24 vikna rannsókna með samanburði við lyfleysu, var heildartíðni aukaverkanatilkynninga um þvagfærasýkingu svipuð hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 25 mg af empagliflozini og þeim sem fengu lyfleysu en hærri hjá þeim sem fengu meðferð með 10 mg af empagliflozini (sjá kafla 4.8). Tíðni þvagfærasýkinga með fylgikvillum (þ.m.t. alvarlegra þvagfærasýkinga, nýrnaskjóðubólgu eða þvaggraftarsótt) var svipuð hjá sjúklingum sem fengu meðferð með empagliflozini og þeim sem fengu lyfleysu. Engu að síður skal íhuga að gera tímabundið hlé á meðferð með empagliflozini hjá sjúklingum með þvagfærasýkingu ásamt fylgikvillum.

#### Aflimun neðri útlima

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

#### Hjartabilun

Reynsla af NYHA (New York Heart Association) flokkum I-II er takmörkuð og engin reynsla úr klínískum rannsóknum liggur fyrir um empagliflozin í NYHA-flokkum III-IV. Í EMPA-REG OUTCOME rannsókninni voru 10,1% sjúklinganna með hjartabilun við grunngildi. Fækkun

dauðsfalla af völdum hjarta-og æðasjúkdóma hjá þessum sjúklingum var í samræmi við heildarþýði rannsóknarinnar.

#### Þvagrannsóknir

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

#### Laktósi

Töflurnar innihalda laktósa. Sjúklingar með galaktósaþþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

#### Milliverkanir lyfhrifa

##### Þvagræsilyf

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

##### Insúlín og seytingarörvar insúlíns

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

#### Milliverkanir á lyfjahlörf

##### Áhrif annarra lyfja á empagliflozin

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

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

Áhrif UGT-virkjunar á empagliflozin hefur ekki verið rannsakað. Forðast skal gjöf samhliða örvum UGT-ensíma vegna hættu á minni verkun.

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

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

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

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

##### Áhrif empagliflozins á önnur lyf

Samkvæmt *in vitro* rannsóknum veldur empagliflozin ekki hömlun, óvirkjun eða virkjun CYP450-ísóforma. Empagliflozin hamlar ekki UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 eða UGT2B7.

Lyfjamilliverkanir helstu CYP450- og UGT-ísóforma við empagliflozin og hvarfefni þessara ensíma sem gefin eru samhliða eru þess vegna taldar ólíklegar.

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

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

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

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### Meðganga

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

##### Brjóstgjöf

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

##### Frjósemi

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

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

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

#### **4.8 Aukaverkanir**

##### Samantekt á öryggi

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

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

## Tafla yfir aukaverkanir

Í töflunni hér fyrir neðan (töflu 1) eru taldar upp aukaverkanir, flokkaðar eftir líffæraflokki og samkvæmt MedDRA-heitum, sem greint var frá hjá sjúklingum sem fengu empagliflozin í samanburðarrannsóknnum með lyfleysu.

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

Tafla 1: Aukaverkanir sem greint hefur verið frá í samanburðarrannsóknnum með lyfleysu

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
<i>Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra</i>		Hvítsveppasýking í leggöngum, skapa- og leggangabólga, húfubólga og önnur sýking í kynfærum <sup>a</sup> Þvagfærasýking <sup>a</sup>		
<i>Efnaskipti og næring</i>	Blóðsykursfall (við notkun ásamt súlfónýlúrealyfi eða insúlíni) <sup>a</sup>	Þorsti		Ketónblóðsýring af völdum sykursýki <sup>*b</sup>
<i>Húð og undirhúð</i>		Kláði (útbreiddur)		
<i>Æðar</i>			Blóðrúmmálsskerðing <sup>a</sup>	
<i>Nýru og þvagfæri</i>		Aukin þvaglát <sup>a</sup>	Þvaglátstregða	
<i>Rannsóknarniðurstöður</i>		Hækkuð lípíð í sermi <sup>c</sup>	Hækkað kreatínín í blóði/ minnkaður gaukulsíunarhraði <sup>a</sup> Hækkuð blóðkornaskil <sup>d</sup>	

<sup>a</sup> sjá ítarlegri upplýsingar í köflunum hér á eftir

<sup>b</sup> reynsla eftir markaðssetningu lyfsins

<sup>c</sup> Meðalhlotfallshækkun frá grunnildi fyrir 10 mg og 25 mg af empagliflozini samanborið við lyfleysu, talið í sömu röð, var heildarkólesteról 4,9% og 5,7% samanborið við 3,5%; HDL-kólesteról 3,3% og 3,6% samanborið við 0,4%; LDL-kólesteról 9,5% og 10,0% samanborið við 7,5%; þríglýseríð 9,2% og 9,9% samanborið við 10,5%.

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

\* sjá kafla 4.4

## Lýsing á völdum aukaverkunum

### Blóðsykursfall

Tíðni blóðsykursfalls fór eftir grunnmeðferð í hverri rannsókn fyrir sig og var svipuð við einlyfjameðferð með empagliflozini og lyfleysu, viðbótarmeðferð við metformín, viðbótarmeðferð við píóglítasón með eða án metformíns, sem viðbótarmeðferð við linagliptín og metformín og til viðbótar við hefðbundna meðferð og með samsetningu empagliflozins og metformíns hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið lyfið áður samanborið við þá sem fengu meðferð með empagliflozini og metformíni sem einstaka lyfjapætti. Aukin tíðni kom fram við gjöf til viðbótar metformíni og súlfónýlúrealyfi (10 mg af empagliflozini: 16,1%, 25 mg af empagliflozini: 11,5%, lyfleysa: 8,4%), til viðbótar grunninsúlíni, með eða án metformíns og með eða án súlfónýlúrealyfs (10 mg af empagliflozini:



19,5%, 25 mg af empagliflozini: 28,4%, lyfleysa: 20,6% á fyrstu 18 vikum meðferðar þegar ekki var hægt að aðlaga insúlínskammt; 10 mg og 25 mg af empagliflozini: 36,1%, lyfleysa: 35,3% í rannsókninni sem stóð yfir í 78 vikur) og til viðbótar við MDI-insúlín með eða án metformíns (10 mg af empagliflozini: 39,8%, 25 mg af empagliflozini: 41,3%, lyfleysa: 37,2% á fyrstu 18 vikum meðferðar þegar ekki var hægt að aðlaga insúlínskammt; 10 mg af empagliflozini: 51,1%, 25 mg af empagliflozini: 57,7%, lyfleysa: 58% í rannsókninni sem stóð yfir í 52 vikur).

#### *Alvarlegt blóðsykursfall (tilvik sem þörfnuðus aðstoðar)*

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

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

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

#### *Aukin þvaglát*

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

#### *Þvagfærasýking*

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

#### *Blóðrúmmálsskerðing*

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

#### *Hækkað kreatínín í blóði/minnkaður gaukulsíunarhraði*

Heildartíðni sjúklinga með hækkað kreatínín í blóði og minnkaðan gaukulsíunarhraða var svipuð á milli þeirra sem fengu empagliflozin og lyfleysu (hækkað kreatínín í blóði: empagliflozin 10 mg 0,6%,

empagliflozin 25 mg 0,1%, lyfleysa 0,5%; minnkaður gaukulsíunarhraði: empagliflozin 10 mg 0,1%, empagliflozin 25 mg 0%, lyfleysa 0,3%).

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

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

## 4.9 Ofskömmun

### Einkenni

Í klínískum samanburðarrannsóknum komu engar eiturverkanir fram við staka allt að 800 mg skammta af empagliflozini (jafngildir 32-falt stærri skammti en hæsti ráðlagður skammtur á sólarhring) hjá heilbrigðum einstaklingum og marga daglega skammta af allt að 100 mg af empagliflozini (jafngildir fjórföldum hæsta ráðlagða skammti á sólarhring) hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Empagliflozin jók útskilnað glúkósa með þvagi, sem leiddi til aukins þvagmagns. Aukningin sem sást á þvagmagni var ekki skammtaháð og er ekki klínískt mikilvæg. Engin reynsla er af stærri skömmtum en 800 mg hjá mönnum.

### Meðferð

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

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verku: Sykursýkislyf, blóðsykurslækkandi lyf, önnur en insúlín, ATC-flokkur: A10BX12

### Verkunarháttur

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

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

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

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

### Verkun og öryggi

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

Verkun á blóðsykur og niðurstaða hvað varðar hjarta- og æðakerfið hefur verið metin hjá alls 14.663 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 í 12 tvíblindum klínískum samanburðarránsóknum með lyfleysu og virkum samanburði. Þar af fengu 9.295 sjúklingar empagliflozin (10 mg af empagliflozini: 4.165 sjúklingar; 25 mg af empagliflozini: 5.130 sjúklingar). Í fimm ránsóknum stóð meðferðin yfir í 24 vikur; í framlengingu þeirra og í öðrum ránsóknum fengu sjúklingar empagliflozin í allt að 102 vikur.

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

### *Einlyfjameðferð*

Verkun og öryggi einlyfjameðferðar með empagliflozini var metið í tvíblindri samanburðarránsókn með lyfleysu og virkum samanburði, sem stóð yfir í 24 vikur, hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð. Meðferð með empagliflozini leiddi til tölfræðilega marktækrar ( $p < 0,0001$ ) lækkunar á HbA1c samanborið við lyfleysu (sjá töflu 2) og klínískt mikilvægrar lækkunar á fastandi plasmaglúkósa.

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

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

Tafla 2: Niðurstöður 24 vikna samanburðarrannsóknar með lyfleysu á verkun empagliflozins sem einlyfjameðferð<sup>a</sup>

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

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

<sup>1</sup> Meðaltal aðlagð að grunnlínugildi

<sup>2</sup> Ekki metið hvort um tölfræðilega marktæka breytingu var að ræða vegna staðfestingar með raðprófun

<sup>3</sup> 95% CI

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

\*p-gildi <0,0001

#### Samsett meðferð

##### Empagliflozin sem viðbót við metformín, súlfónýlúrealyf, píóglítasón

Empagliflozin sem viðbót við metformín, metformín og súlfónýlúrealyf, eða píóglítasón, með eða án metformíns, leiddi til tölfræðilega marktækrar lækkunar ( $p < 0,0001$ ) á HbA1c og líkamsþyngd samanborið við lyfleysu (sjá töflu 3). Auk þess leiddi það til klínískt mikilvægrar lækkunar á fastandi plasmaglukósa og slagbils- og þanbilsþrýstingi samanborið við lyfleysu.

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

Tafla 3: Niðurstöður varðandi verkun úr 24 vikna samanburðarrannsóknum með lyfleysu<sup>a</sup>

<b>Viðbót við meðferð með metformíni</b>			
	Lyfleysa	Jardiance	
		10 mg	25 mg
Fjöldi	207	217	213
<b>HbA1c (%)</b>			
Grunnlína (meðaltal)	7,90	7,94	7,86
Breyting frá grunnlínu <sup>1</sup>	-0,13	-0,70	-0,77
Munur miðað við lyfleysu <sup>1</sup> (97,5% CI)		-0,57* (-0,72; -0,42)	-0,64* (-0,79; -0,48)
Fjöldi	184	199	191
<b>Sjúklingar (%) sem náðu HbA1c &lt;7% með grunnlínugildi HbA1c ≥7%<sup>2</sup></b>	12,5	37,7	38,7
Fjöldi	207	217	213
<b>Líkamsþyngd (kg)</b>			
Grunnlína (meðaltal)	79,73	81,59	82,21
Breyting frá grunnlínu <sup>1</sup>	-0,45	-2,08	-2,46
Munur miðað við lyfleysu <sup>1</sup> (97,5% CI)		-1,63* (-2,17; -1,08)	-2,01* (-2,56; -1,46)
Fjöldi	207	217	213
<b>Slagbilsþrýstingur (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Grunnlína (meðaltal)	128,6	129,6	130,0
Breyting frá grunnlínu <sup>1</sup>	-0,4	-4,5	-5,2
Munur miðað við lyfleysu <sup>1</sup> (95% CI)		-4,1* (-6,2; -2,1)	-4,8* (-6,9; -2,7)
<b>Viðbót við meðferð með metformíni og sulfónýlúrealyfi</b>			
	Lyfleysa	Jardiance	
		10 mg	25 mg
Fjöldi	225	225	216
<b>HbA1c (%)</b>			
Grunnlína (meðaltal)	8,15	8,07	8,10
Breyting frá grunnlínu <sup>1</sup>	-0,17	-0,82	-0,77
Munur miðað við lyfleysu <sup>1</sup> (97,5% CI)		-0,64* (-0,79; -0,49)	-0,59* (-0,74; -0,44)
Fjöldi	216	209	202
<b>Sjúklingar (%) sem náðu HbA1c &lt;7% með grunnlínugildi HbA1c ≥7%<sup>2</sup></b>	9,3	26,3	32,2
Fjöldi	225	225	216
<b>Líkamsþyngd (kg)</b>			
Grunnlína (meðaltal)	76,23	77,08	77,50
Breyting frá grunnlínu <sup>1</sup>	-0,39	-2,16	-2,39
Munur miðað við lyfleysu <sup>1</sup> (97,5% CI)		-1,76* (-2,25; -1,28)	-1,99* (-2,48; -1,50)
Fjöldi	225	225	216
<b>Slagbilsþrýstingur (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Grunnlína (meðaltal)	128,8	128,7	129,3
Breyting frá grunnlínu <sup>1</sup>	-1,4	-4,1	-3,5
Munur miðað við lyfleysu <sup>1</sup> (95% CI)		-2,7 (-4,6; -0,8)	-2,1 (-4,0; -0,2)

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

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

<sup>1</sup> Meðaltal aðlagð að grunnlínugildi

<sup>2</sup> Ekki metið hvort um tölfræðilega marktæka breytingu var að ræða vegna staðfestingar með raðprófun

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

\* p-gildi <0,0001

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

Þáttasniðin 24. vikna rannsókn var gerð til að meta verkun og öryggi empagliflozins hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið lyfið áður. Meðferð með empagliflozini ásamt metformíni (5 mg og 500 mg; 5 mg og 1000 mg; 12.5 mg og 500 mg, og 12.5 mg og 1000 mg gefið tvisvar á dag) sýndi tölfræðilega marktækt betri niðurstöðu á HbA1c (tafla 4) og leiddi til meiri lækkunar á FPG (samanborið við einstaka lyfjapætti) og líkamsþyngd (samanborið við metformín).

Tafla 4: Niðurstöður varðandi verkun eftir 24 vikur með samanburði á empagliflozini ásamt metformíni og einstökum lyfjapáttum<sup>a</sup>

	Empagliflozin 10 mg <sup>b</sup>			Empagliflozin 25 mg <sup>b</sup>			Metformín <sup>c</sup>	
	+ Met 1000 mg <sup>c</sup>	+ Met 2000 mg <sup>c</sup>	Ekki Met	+ Met 1000 mg <sup>c</sup>	+ Met 2000 mg <sup>c</sup>	Ekki Met	1000 mg	2000 mg
N	169	171	172	170	170	167	171	170
<b>HbA1c (%)</b>								
Grunnlína (meðaltal)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Breyting frá grunnlínu <sup>1</sup>	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Samanburður við empa (95% CI) <sup>1</sup>	-0,63* (-0,86, -0,40)	-0,72* (-0,96, -0,49)		-0,57* (-0,81, -0,34)	-0,72* (-0,95, -0,48)			
Samanburður við met (95% CI) <sup>1</sup>	-0,79* (-1,03, -0,56)	-0,33* (-0,56, -0,09)		-0,75* (-0,98, -0,51)	-0,33* (-0,56, -0,10)			

Met = metformín; empa = empagliflozin

<sup>1</sup> Meðaltal aðlagð að grunnlínugildi

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

<sup>b</sup> Gefið í tveimur jafn stórum skömmtum á dag við gjöf ásamt metformíni

<sup>c</sup> Gefið í tveimur jafn stórum skömmtum á dag

\* $p \leq 0,0062$  fyrir HbA1c

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

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

<b>Viðbót við meðferð með metformíni og linagliptíni 5 mg</b>			
	<b>Lyfleysa<sup>5</sup></b>	<b>Empagliflozin<sup>6</sup></b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
Fjöldi	106	109	110
<b>HbA1c (%)<sup>3</sup></b>			
Grunnlína (meðaltal)	7,96	7,97	7,97
Breyting frá grunnlínu <sup>1</sup>	0,14	-0,65	-0,56
Munur miðað við lyfleysu (95% CI)		-0,79* (-1,02, -0,55)	-0,70* (-0,93, -0,46)
Fjöldi	100	100	107
<b>Sjúklingar (%) sem náðu HbA1c &lt;7% með grunnlínugildi HbA1c ≥7%<sup>2</sup></b>			
Fjöldi	17,0	37,0	32,7
Fjöldi	106	109	110
<b>Líkamsþyngd (kg)<sup>3</sup></b>			
Grunnlína (meðaltal)	82,3	88,4	84,4
Breyting frá grunnlínu <sup>1</sup>	-0,3	-3,1	-2,5
Munur miðað við lyfleysu (95% CI)		-2,8* (-3,5, -2,1)	-2,2* (-2,9, -1,5)
Fjöldi	106	109	110
<b>Slagbilsþrýstingur (mmHg)<sup>4</sup></b>			
Grunnlína (meðaltal)	130,1	130,4	131,0
Breyting frá grunnlínu <sup>1</sup>	-1,7	-3,0	-4,3
Munur miðað við lyfleysu (95% CI)		-1,3 (-4,2, 1,7)	-2,6 (-5,5, 0,4)

<sup>1</sup> Meðaltal aðlagð að grunnlínugildi.

<sup>2</sup> Ekki metið hvað varðar tölfræðilegt vægi; ekki hluti af raðprófun á aukaendapunktum.

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

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

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

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

\* p-gildi <0,0001

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

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

Í rannsókn þar sem verkun og öryggi 25 mg af empagliflozini var borið saman við glímepíríð (allt að 4 mg á dag) hjá sjúklingum með ófullnægjandi blóðsykurstjórnun með metformíni einu sér leiddi meðferð með daglegri gjöf empagliflozins til meiri lækkunar HbA1c (sjá töflu 6) og klínískt mikilvægrar lækkunar á fastandi plasmaglúkósa samanborið við glímepíríð. Dagleg gjöf empagliflozins leiddi til tölfræðilegra marktækrar lækkunar á líkamsþyngd, slagbils- og þanbilsþrýstingi og hlutfalli sjúklinga sem fengu blóðsykursfall samanborið við glímepíríð (2,5% í hópnum sem fékk empagliflozin, 24,2% í hópnum sem fékk glímepíríð, p<0,0001).



Tafla 6: Niðurstöður varðandi verkun eftir 104 vikur í rannsókn með virkum samanburði, þar sem empagliflozin var borið saman við glímepíríð sem viðbót við metformín<sup>a</sup>

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

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

<sup>b</sup> Allt að 4 mg af glímepíríði

<sup>1</sup> Meðaltal aðlagð að grunnlínugildi

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

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

\*\* p-gildi <0,0001

#### *Viðbót við insúlínmeðferð*

##### *Empagliflozin sem viðbót við meðferð með insúlíni oft á dag*

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

Eftir 18 vikur skilaði meðferð með empagliflozini tölfræðilega marktækri breytingu til batnaðar á HbA1c samanborið við lyfleysu (sjá töflu 7).

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

Tafla 7: Niðurstöður varðandi verkun eftir 18 og 52 vikur í samanburðarrannsókn með lyfleysu á empagliflozini sem viðbót við meðferð með insúlíni oft á dag með eða án metformíns

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

<sup>1</sup> Meðaltal aðlagð að grunnlínugildi

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

\* p-gildi <0,0001

\*\* p-gildi = 0,0003

\*\*\* p-gildi = 0,0005

# p-gildi = 0,0040

#### *Empagliflozin sem viðbót við grunninsúlín*

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

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

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

Tafla 8 Niðurstöður varðandi verkun eftir 18 og 78 vikur í samanburðarrannsókn með lyfleysu á empagliflozini sem viðbót við grunninsúlín með eða án metformíns eða súlfónýlúrealyfs<sup>a</sup>

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

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

<sup>1</sup> Meðaltal aðlagð að grunnlínugildi

\* p-gildi <0,0001

\*\* p-gildi <0,025

*Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi, niðurstöður 52 vikna samanburðarrannsóknar með lyfleysu*  
 Verkun og öryggi empagliflozins sem viðbót við meðferð við sykursýki var metið hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð yfir í 52 vikur. Meðferð með empagliflozini leiddi til tölfraðilega marktækrar lækkunar á HbA1c (sjá töflu 9) og klínískt mikilvægrar breytingar til batnaðar á fastandi plasmaglúkósa samanborið við lyfleysu eftir 24 vikur. Breyting til batnaðar á HbA1c, líkamsþyngd og blóðþrýstingi var viðvarandi fram að 52. viku.

Tafla 9 Niðurstöður eftir 24 vikur í samanburðarrannsókn með lyfleysu með empagliflozini hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með skerta nýrnastarfsemi<sup>a</sup>

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

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

<sup>1</sup> Meðaltal aðlagð að grunnlínugildi

<sup>2</sup> Ekki metið hvort um tölfræðilega marktæka breytingu var að ræða vegna staðfestingar með raðprófun

\* p<0,0001

#### Niðurstaða með tilliti til hjarta- og æðakerfisins

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

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

Empagliflozin sýndi yfirburði við að lækka sameiginlega aðalendapunkturinn dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki var banvænt eða slag sem ekki var banvænt, samanborið við lyfleysu. Meðferðaráhrifin stöfuðu af marktækri fækkun á dauðsföllum af völdum hjarta- og æðasjúkdóma en engar marktækar breytingar komu fram hvað varðar hjartadrep sem ekki var banvænt eða slag sem ekki var banvænt. Fækkun dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma var sambærileg fyrir 10 mg og 25 mg af empagliflozini (mynd 1) og var staðfest með bættri heildarlífum (tafla 10).

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

Tafla 10: Meðferðaráhrif fyrir samsetta aðalendapunkturinn, lyfjapættir hans og dánartíðni<sup>a</sup>

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

CV = hjarta- og æðasjúkdómur, MI = hjartadrep

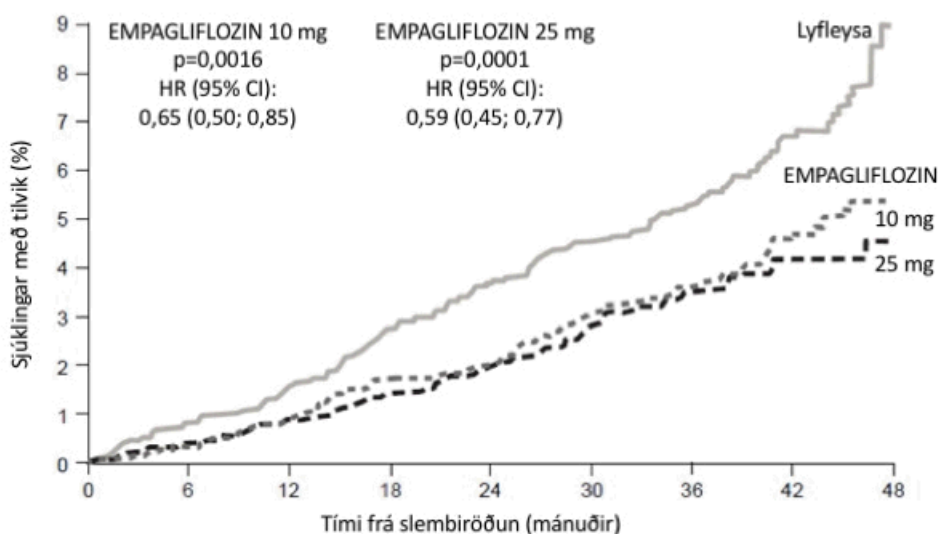
<sup>a</sup> Meðferðarhópur (treated set, TS), þ.e. sjúklingar sem hafa fengið a.m.k. einn skammt af rannsóknarlyfinu

<sup>b</sup> Sameinaðar upplýsingar fyrir 10 mg og 25 mg skammta af empagliflozini

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

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

**Einstaklingsbundnir skammtar af empagliflozini samanborið við lyfleysu**



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

Fastandi plasmaglúkósi

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

Glúkósi 2 klst. eftir máltíð

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

Sjúklingar með hátt grunnlínugildi HbA1c >10%

Í fyrirframskilgreindri heildargreiningu (pooled analysis) á þremur 3. stigs rannsóknum kom fram að opin meðferð með 25 mg af empagliflozini hjá sjúklingum með verulega blóðsykurshækkun (N=184, meðalgrunnlínugildi HbA1c 11,15%) leiddi til klínískt mikilvægrar lækkunar á HbA1c frá grunnlínu um 3,27% í viku 24. Í þessum rannsóknum var hvorki lyfleysuhópur né hópur sem fékk meðferð með 10 mg af empagliflozini.

Líkamsþyngd

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

52. viku (-0,16 kg með lyfleysu, -1,96 kg með 10 mg af empagliflozini og -2,25 kg með 25 mg af empagliflozini).

### Blóðþrýstingur

Verkun og öryggi empagliflozins var metin í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu, sem stóð yfir í 12 vikur, hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og háan blóðþrýsting á öðru sykursýkislyfi og allt að tveimur blóðþrýstingslækkandi lyfjum. Meðferð með empagliflozini einu sinni á sólarhring leiddi til tölfræðilega marktækrar breytingar til batnaðar á HbA1c og meðalgilda slagbilsþrýstings og þanbilsþrýstings á sólarhring samkvæmt sólarhringsmælingu á blóðþrýstingi (sjá töflu 11). Meðferð með empagliflozini lækkaði slagbilsþrýsting og þanbilsþrýsting í sitjandi stöðu.

Tafla 11 Niðurstöður varðandi verkun eftir 12 vikur í samanburðarrannsókn með lyfleysu og empagliflozini hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og háþrýsting sem ekki hafði náðst stjórn á<sup>a</sup>

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

<sup>a</sup> Greining á heildarþýði

<sup>1</sup> Notast var við upplýsingar sem komu fram í síðasta mati sem fór fram, gildi eftir blóðsykurslækkandi neyðarmeðferð voru skert

<sup>2</sup> Meðaltal aðlagð að grunnlínugildi HbA1c, grunnlínugildi eGFR, landafræðilegri staðsetningu og fjölda blóðþrýstingslækkandi lyfja

<sup>3</sup> Notast var við upplýsingar sem komu fram í síðasta mati sem fór fram, gildi eftir blóðsykurslækkandi neyðarmeðferð eða eftir að blóðþrýstingslækkandi neyðarmeðferð var breytt voru skert

<sup>4</sup> Meðaltal aðlagð að grunnlínugildi slagbilsþrýstings, grunnlínugildi HbA1c, grunnlínugildi eGFR, landafræðilegri staðsetningu og fjölda blóðþrýstingslækkandi lyfja

<sup>5</sup> Meðaltal aðlagð að grunnlínugildi þanbilsþrýstings, grunnlínugildi HbA1c, grunnlínugildi eGFR, landafræðilegri staðsetningu og fjölda blóðþrýstingslækkandi lyfja

\* p-gildi <0,0001

\*\* p-gildi <0,001

Í fyrirframskilgreindri heildargreiningu á fjórum samanburðarrannsóknum með lyfleysu kom fram að meðferð með empagliflozini leiddi til lækkunar á slagbilsþrýstingi (10 mg af empagliflozini: -3,9 mmHg; 25 mg af empagliflozini: -4,3 mmHg) samanborið við lyfleysu (-0,5 mmHg) og á þanbilsþrýstingi (10 mg af empagliflozini: -1,8 mmHg; 25 mg af empagliflozini: -2,0 mmHg) samanborið við lyfleysu (-0,5 mmHg) eftir 24vikur og var viðvarandi fram að 52. viku.

## Börn

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

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásög

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

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

### Dreifing

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

### Umbrot

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

### Brotthvarf

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



## Sérstakir sjúklingahópar

### *Skert nýrnastarfsemi*

Hjá sjúklingum með væga, miðlungsmikla eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (eGFR <30 - <90 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) og sjúklingum með nýrnabilun/nýrnasjúkdóm á lokastigi hækkaði AUC empagliflozins um u.þ.b. 18%, 20%, 66% og 48%, talið í sömu röð, samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Hámarksþéttni empagliflozins í plasma var svipuð hjá einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi eða nýrnabilun/nýrnasjúkdóm á lokastigi og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Hámarksþéttni empagliflozins í plasma var u.þ.b. 20% hærri hjá einstaklingum með miðlungsmikla eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi en hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi að sýnileg úthreinsun empagliflozins eftir inntöku minnkaði, með minnkun á eGFR sem leiddi til aukinnar útsetningar fyrir lyfinu.

### *Skert lifrarstarfsemi*

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

### *Líkamsþyngdarstuðull*

Líkamsþyngdarstuðull hefur ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf empagliflozins samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum. Í þessari greiningu var áætlað að AUC væri 5,82%, 10,4% og 17,3% lægra hjá sjúklingum með líkamsþyngdarstuðulinn 30, 35 og 45 kg/m<sup>2</sup>, talið í sömu röð, en hjá einstaklingum með líkamsþyngdarstuðulinn 25 kg/m<sup>2</sup>.

### *Kyn*

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

### *Kynþætti*

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var áætlað að AUC væri 13,5% hærri hjá einstaklingum af asískum kynþætti með líkamsþyngdarstuðulinn 25 kg/m<sup>2</sup> en hjá einstaklingum af öðrum kynþætti með líkamsþyngdarstuðulinn 25 kg/m<sup>2</sup>.

### *Aldraðir*

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

### *Börn*

Rannsóknir á lyfjahvörfum empagliflozins hjá börnum hafa ekki verið gerðar.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

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

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

Empagliflozin hefur ekki áhrif á erfðaeefni.

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

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

Empagliflozin hafði engin skaðleg áhrif á frjósemi eða þroska snemma á fósturvísisskeiði við útsetningu umfram útsetningu með meðferðarskömmtum hjá mönnum. Empagliflozin hafði ekki vanskapandi áhrif þegar það var gefið á tímabili líffæramyndunar. Empagliflozin olli einnig bognum beinum í útlimum hjá rottum og aukinni tíðni fósturvísis-/fósturmissis hjá kaninum við skammta sem ollu eiturverkunum hjá móður.

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

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

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat  
Örkristallaður sellulósi  
Hýdroxýprópýlsellulósi  
Natríumkroskarmellósi  
Vatnsfrí kísilkvoða  
Magnesíumsterat

#### Filmuhúð

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

## 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

## 6.3 Geymsluþol

3 ár

## 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

Rifgataðar stakskammtaþynnur úr PVC/áli.

Pakkningastærðir: 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 og 100 x 1 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

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

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

### Jardiance 10 mg filmuhúðaðar töflur

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

### Jardiance 25 mg filmuhúðaðar töflur

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. maí 2014

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

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

## **VIÐAUKI II**

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

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

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

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

Lyfið er lyfseðilsskylt.

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

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

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

- **Áætlun um áhættustjórnun**

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## **A. ÁLETRANIR**



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

Jardiance 10 mg filmuhúðaðar töflur  
Empagliflozin

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 10 mg af empagliflozini.

#### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa, sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Þýskaland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Jardiance 10 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**Þynnur (rifgataðar)**

**1. HEITI LYFS**

Jardiance 10 mg töflur  
Empagliflozin

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Boehringer Ingelheim

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

Jardiance 25 mg filmuhúðaðar töflur  
Empagliflozin

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 25 mg af empagliflozini.

#### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa, sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Þýskaland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Jardiance 25 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**Þynnur (rifgataðar)**

**1. HEITI LYFS**

Jardiance 25 mg töflur  
Empagliflozin

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Boehringer Ingelheim

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

**Jardiance 10 mg filmuhúðaðar töflur**

**Jardiance 25 mg filmuhúðaðar töflur**  
empagliflozin

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

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

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

### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

## 1. Upplýsingar um Jardiance og við hverju það er notað

Jardiance inniheldur virka efnið empagliflozin, sem virkar með því að hamla prótein í nýrum sem kallast samflutningsprótein natríumglúkósa 2 (sodium-glucose co- transporter 2, SGLT2). SGLT2 kemur í veg fyrir að glúkósi skiljist út með þvagi með því að taka hann upp í blóðrásina þegar blóðið er síað í nýrunum. Með hömlun þessa próteins veldur lyfið því að glúkósi (blóðsykur), natríum (salt) og vatn skilst út með þvagi. Það leiðir til lækkunar á blóðsykri sem er of mikill vegna sykursýki af tegund 2.

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

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

### Hvað er sykursýki af tegund 2?

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



## 2. Áður en byrjað er að nota Jardiance

### Ekki má nota Jardiance:

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

### Varnaðarorð og varúðarreglur

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

- varðandi það sem þú getur gert til að forðast vökvaskort.
- ef þú ert með sykursýki af tegund 1. Þessi tegund kemur venjulega fram á unga aldri, þá framleiðir líkaminn ekki insúlín.
- ef þú finnur fyrir hröðu þyngdartapi, ógleði eða uppköstum, verk í maga, miklum þorsta, hraðri og djúpri öndun, ringlun, óvenjulegri syfju eða þreytu, sætri lykt af andardrætti, sætu bragði eða málmbragði í munni eða einkennilegri lykt af þvagi eða svita skaltu tafarlaust hafa samband við lækni eða næsta sjúkrahús. Þessi einkenni geta verið merki um „ketónblóðsýringu af völdum sykursýki“ sem er vandamál sem getur komið fram við sykursýki vegna aukins magns „ketóna“ í þvagi eða blóði samkvæmt prófunum. Hætta á ketónblóðsýringu getur verið meiri með langri föstu, mikilli áfengisneyslu, ofþornun, skyndilegri minnkun insúlínsskammts eða ef insúlínþörf eykst vegna stórrar skurðaðgerðar eða alvarlegra veikinda.
- ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm – lækningin gæti beðið þig um að taka annað lyf.
- ef þú ert 75 ára eða eldri, þar sem aukin þvaglát vegna lyfsins getur haft áhrif á vökvafjafnvægi líkamans og leitt til aukinnar hætту á vökvaskorti. Möguleg einkenni eru talin upp í kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“, undir „Vökvaskortur“.
- ef þú ert 85 ára eða eldri ættir þú ekki að byrja að nota Jardiance.
- ef þú ert með uppköst, niðurgang eða hita eða getur ekki borðað eða drukkið. Slíkar aðstæður geta valdið vökvaskorti. Lækningin gæti beðið þig um að hætta að nota Jardiance þar til þú jafnar þig, til að koma í veg fyrir of mikið vökvatap.
- ef þú ert með alvarlega sýkingu í nýra eða þvagfærum ásamt hita. Lækningin gæti beðið þig um að hætta að nota Jardiance þar til þú jafnar þig.

### Umhirða fóta

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

### Sykur í þvagi

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

### Börn og unglingar

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

### Notkun annarra lyfja samhliða Jardiance

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

Mikilvægt er að segja lækningu frá því:

- ef þú tekur vatnslosandi lyf (þvagræsilyf). Lækningin gæti beðið þig um að hætta notkun Jardiance. Möguleg einkenni of mikils vökvataps úr líkamanum eru talin upp í kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“.
- ef þú notar önnur blóðsykurslækkandi lyf, svo sem insúlín eða súlfónýlúrealyf. Hugsanlegt er að lækningin vilji minnka skammt þessara lyfja til að koma í veg fyrir að blóðsykur lækki of mikið (blóðsykursfall).

### Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækningu eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Ekki má nota Jardiance á meðgöngu. Ekki er vitað hvort

Jardiance hefur skaðleg áhrif á barn í móðurkviði. Konur með barn á brjósti mega ekki nota Jardiance. Ekki er vitað hvort Jardiance berst í brjóstamjólk.

### **Akstur og notkun véla**

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

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

### **Jardiance inniheldur laktósa**

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

## **3. Hvernig nota á Jardiance**

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

### **Hversu mikið á að taka**

- Upphafsskammtur Jardiance er ein 10 mg tafla einu sinni á sólarhring. Læknirinn ákveður hvort skammturinn verði aukinn í 25 mg einu sinni á sólarhring.
- Læknirinn gæti takmarkað skammtinn við 10 mg einu sinni á sólarhring ef þú ert með nýrnasjúkdóm.
- Læknirinn ávísar þeim styrkleika sem er réttur fyrir þig. Ekki má breyta skammtinum nema læknirinn hafi gefið fyrirmæli um það.

### **Notkun lyfsins**

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

Verið getur að læknirinn ávísi Jardiance með öðru sykursýkislyfi. Mundu að taka öll lyf samkvæmt fyrirmælum læknisins til að ávinningur fyrir heilsuna verði sem mestur.

Sérhæft mataræði og hreyfing getur hjálpað líkamanum að nýta blóðsykurinn betur. Meðan á meðferð með Jardiance stendur er mikilvægt að halda áfram að fylgja áætluninni um mataræði og hreyfingu sem læknirinn ráðlagði.

### **Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

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

### **Ef gleymist að taka Jardiance**

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

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

### **Ef hætt er að nota Jardiance**

Ekki hætta notkun Jardiance án þess að ráðfæra þig fyrst við lækinn. Blóðsykur getur hækkað þegar notkun Jardiance er hætt.

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

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

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

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

**Ketónblóðsýring af völdum sykursýki, kemur örsjaldan fyrir (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Einkenni þvagfærasýkingar eru:

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

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

## Vökvaskortur, sjaldgæft (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

Einkenni vökvaskorts eru ekki sértæk en geta verið:

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

### Aðrar aukaverkanir við notkun Jardiance:

Algengar

- sveppasýking í kynfærum (þruska)
- meira þvagmagn eða tíðari þvaglát en venjulega
- kláði
- þorsti
- blóðrannsóknir geta sýnt breytingar á magni blóðfitu (kólesteróls) í blóðinu

Sjaldgæfar

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

### Tilkynning aukaverkana

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

## 5. Hvernig geyma á Jardiance

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

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

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

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Jardiance inniheldur

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

### Lýsing á útliti Jardiance og pakkningastærðir

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

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

Jardiance töflur eru fáanlegar í rifgötuðum stakskammtaþynnum úr PVC/áli. Eftirfarandi pakkningastærðir eru fáanlegar: 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 og 100 x 1 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

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

Boehringer Ingelheim Ελλάς A.E.  
5th km Paiania – Markopoulo  
Koropi Attiki, 19400  
Grikkland

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

**France**

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

**Portugal**

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.**

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

**Viðauki IV**  
**Vísindalegar niðurstöður**



## Vísindalegar niðurstöður

SGLT2-hemlar eru notaðir ásamt mataræði og æfingum hjá sjúklingum með sykursýki 2, annað hvort einir og sér eða ásamt öðrum sykursýkislyfjum.

Í mars 2016 fékk EMA upplýsingar frá markaðsleyfishafa canagliflosín um u.þ.b. tvöföldun í fjölda aflimunar neðri útlíma hjá þeim sem fengu canagliflosín samanborið við þá sem höfðu fengið lyfleysu í CANVAS rannsókn, sem styrkt var af markaðsleyfishafanum. Auk þess sýndi greining á CANVAS-R rannsókn með svipuðu úrtaki og CANVAS ójafnvægi í fjölda hvað varðar tilvik aflimana.

Auk þeirra upplýsinga sem EMA fékk, mælti óháða gagnaeftirlitsnefndin, IDMC, fyrir CANVAS og CANVAS-R rannsóknirnar, sem hefur aðgang að öllum niðurstöðum úr opnum rannsóknum, með að halda ætti rannsókninni áfram, að grípa ætti til aðgerða til að draga úr mögulegri hættu og að upplýsa ætti þátttakendur með fullnægjandi hætti um áhættuna.

Evrópuráðið setti í gang ferli í samræmi við grein 20 í reglugerð nr. 726/2004 hinn 15. apríl 2016.

PRAC var beðin um að meta áhrif á jafnvægi ávinnings og áhættu af lyfjum sem innihalda canagliflosín, til að meta hvort um einkenni flokks væri að ræða og til að gefa út ráðleggingar fyrir 31. mars 2017 um hvort markaðsleyfi ætti að standa óbreytt, vera breytt, setja í bið eða afturkalla og hvort aðgerða væri þörf til að tryggja örugga og virka notkun á þessum lyfjum.

Bréf til heilbrigðisstarfsmanna (DHPC) var sent hinn 2. maí til að upplýsa heilbrigðisstarfsfólk um að vart hafið orðið við tvöföldun tilvika aflimunar neðri útlíma (einkum á tám) í klínískum rannsóknum á canagliflosín og eins um þörfina á að gefa sjúklingum ráðgjöf um mikilvægi fyrirbyggjandi fótameðferðar. Í bréfinu var heilbrigðisstarfsfólk einnig beðið um að meta hvort hætta ætti meðferð hjá sjúklingum sem þróa með sér einkenni sem gætu verið fyrirboðar aflimunar.

Að auki var það mat PRAC að ekki væri útilokað að um einkenni lyfjaflokks væri að ræða þar sem allir SGLT2-hemlar hafa sama verkunarhátt og sá verkunarháttur sem leiðir til aflimunar er ekki kunnur og vegna þess að ekki er hægt að auðkenna undirliggjandi ástæðu sem tengist lyfjum sem innihalda canagliflosín að svo stöddu. Þess vegna fór EB fram á það hinn 6. júlí 2016 að nágildandi verklag yrði framlengt til að það tæki til allra leyfðra lyfja af flokki SGLT-hemla.

## Almenn samantekt á vísindalegu mati PRAC

Að teknu tilliti til allra tiltækra gagna var það álit PRAC að aukin gögn um aflimun í CANVAS og CANVAS-R staðfesti aukna hættu á aflimun fyrir canagliflosín. Ólíklegt er að sá munur sem er á hættu á aflimun sem sést hjá canagliflosín annars vegar og lyfleysu hins vegar sé tilviljun. PRAC tók einnig tillit til þess að gögn um aflimanir frá klínískum rannsóknum og við eftirlit eftir markaðssetningu fyrir lyf sem innihalda dapagliflosín og empagliflosín eru annað hvort ekki til í sama magni og fyrir lyf sem innihalda canagliflosín eða takmarkanir voru á gagnasöfnun.

PRAC var einnig á þeirri skoðun að ekki sé mögulegt að greina undirliggjandi ástæðu fyrir því ójafnvægi sem orðið hefur vart við í tíðni aflimana sem hægt væri að tengja sérstaklega við lyf sem innihalda canagliflosín og ekki önnur lyf í flokknum. Öll lyfin í flokknum hafa sama verkunarhátt og enginn undirliggjandi verkunarháttur á eingöngu við um canagliflosín. Sá verkunarháttur sem myndi útskýra hvaða sjúklingar eru í áhættuhópi er því enn á huldu.

PRAC tók fram að aðeins hefur orðið vart við aukna áhættu á aflimun hjá canagliflosín til þessa, en stór hjarta- og æðarannsókn (DECLARE) er enn í gangi fyrir dapagliflosín og aflimunartilvik voru ekki greind kerfisbundið í stórri hjarta- og æðarannsókn sem gerð var á empagliflosín og er lokið (EMPA-REG). Því er ekki hægt að skera úr um hvort aukin hætta á aflimun sé einkennandi fyrir lyf af þessum flokki eða ekki.

Eftir að hafa tekið tillit til allra innsendra gagna og í ljósi ofangreinds komst áhættumatsnefndin að því að jafnvægi ávinnings og áhættu hjá ofangreindum lyfjum sé enn jákvætt en telur að ástæða sé til breytinga á upplýsingum um lyf fyrir alla leyfða SGLT2-hemla þar sem upplýsingum um áhættuna á aflimun á neðanverðum útlímum sé bætt við sem og að aðrar lyfjagátaraðgerðir komi fram í áætlun um áhættustjórnun. Áætlað er að CANVAS og CANVAS-R rannsóknunum og CREDENCE og DECLARE rannsóknunum ljúki árið 2017 annars vegar og árið 2020 hins vegar. Lokagreining á þessum áætlunum eftir að gögn hafa verið birt munu veita frekari upplýsingar um kosti/áhættu SGLT2-hemla, sér í lagi áhættuna á aflimun neðri útlíma.

## Ástæður ráðleggingar PRAC

Þar sem

- PRAC tók tillit til þeirra verklagsreglna í grein 20 í reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 726/2004 um þau lyf sem koma fram í viðauka A;
- PRAC fór yfir öll þau gögn sem markaðsleyfishafar veittu í tengslum við áhættu á aflimun neðri útlíma hjá sjúklingum sem fengu SGLT2-hemla vegna sykursýki af tegund 2;
- PRAC tók tillit til þess að tiltæk gögn um aflimun í CANVAS og CANVAS-R rannsóknunum staðfesta að meðferð með canagliflosín kann að leiða til aukinnar áhættu á aflimun neðri útlíma, sér í lagi tám;
- PRAC var einnig á þeirri skoðun að verkunarháttur sem varpar ljósi á hvaða sjúklingar eru í áhættuhópi er enn ekki skýr.
- PRAC var á þeirri skoðun að ekki sé mögulegt að greina undirliggjandi ástæðu fyrir því ójafnvægi sem orðið hefur vart við hvað varðar áhættu á aflimun sem hægt væri að tengja sérstaklega við lyf sem innihalda canagliflosín og ekki önnur lyf í flokknum.
- PRAC tók fram að gögn um aflimun úr klínískum rannsóknum og eftirlit eftir markaðssetningu fyrir lyf sem innihalda dapagliflosín og empagliflosín eru annað hvort ekki fyrir hendi í sama magni og fyrir lyf sem innihalda canagliflosín eða að takmarkanir voru á gagnasöfnum um þessi atvik;
- PRAC telur því að áhættan kunni að fela í sér möguleg áhrif sem tilheyra lyfjaflokki;
- Ekki var hægt að koma auga á neina sérstaka áhættuþætti fyrir utan almenna áhættuþætti fyrir aflimun er það mat PRAC að sjúklingar skuli fá ráðgjöf um reglulega fyrirbyggjandi fótameðferð og að innbyrða nægilegan vökva til að koma í veg fyrir aflimun.
- Það var því álit áhættumatsnefndarinnar að áhættunnar á aflimun neðri útlíms væri getið í upplýsingum um lyf fyrir þau lyf sem koma fram í viðauka A, með viðvörðun þar sem heilbrigðisstarfsfólk og sjúklingar eru látnir vita um mikilvægi reglulegrar fyrirbyggjandi fótameðferðar. Viðvörðun fyrir canagliflosín inniheldur einnig upplýsingar um að ráðlegt gæti verið að hætta meðferð hjá sjúklingum sem þróa með sér einkenni sem kunna að vera undanboði aflimunar. Fyrir canagliflosín er aflimunar neðri útlíma (sér í lagi á tám) einnig getið sem aukaverkunar í upplýsingum um lyfið;
- Áhættumatsnefndin telur einnig að viðbótarupplýsingum um aflimunartilvik ætti að safna frá viðeigandi tilvikaskýrslum fyrir klínískar rannsóknir, eftirfylgnispurningum fyrir eftirmarkaðstilvik, lista yfir MedDRA-heiti fyrir undanboða aflimunar og viðeigandi lýsigreiningu á stærri rannsóknum, þ.m.t. stórum hjarta- og æðarannsóknum. Allar áætlanir um áhættustjórnun ætti að uppfæra til samræmis með viðeigandi breytingum sem senda skal inn eigi síðar en einum mánuði eftir ákvörðun Evrópuráðsins;

Í framhaldi af þessu komst PRAC að þeirri niðurstöðu að jafnvægi ávinnings/áhættu hjá lyfjum sem innihalda SGLT2-hemla og getið er í Viðauka A sé enn jákvætt, háð þeim breytingum sem samþykktar hafa verið á upplýsingum um lyf og öðrum lyfjagátaraðgerðum sem koma skulu fram í áætlun um áhættustjórnun.

Því mælir PRAC með að ástæða sé fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfis fyrir ofangreind lyf sem getið er í Viðauka A, og hverra viðkomandi hluta í samantekt á eiginleikum lyfs og fylgiseðli er fjallað um í Viðauka III í ráðleggingu PRAC.

### Álit CHMP

Eftir að hafa skoðað ráðleggingar áhættumatsnefndarinnar er CHMP sammála heildarniðurstöðu nefndarinnar og ástæðum ráðleggingarinnar.

### Heildarályktun

Í framhaldi af því telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance og Synjardy sé áfram hagstætt ef ofangreindar breytingar eru gerðar á upplýsingunum um lyfin.

CHMP mælir því með að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt fyrir Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance og Synjardy.